

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Estudio comparativo a largo plazo de la función renal en pacientes con
infección VIH tratados con tenofovir disoproxil fumarato**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Guillermo Maestro de la Calle

Directores

**Ángel del Palacio Pérez-Medel
Juan Carlos López Bernaldo de Quirós
Federico Pulido Ortega**

Madrid, 2016

Estudio comparativo a largo plazo de la función renal en pacientes con infección VIH tratados con tenofovir disoproxil fumarato

Guillermo Maestro de la Calle
Tesis doctoral (Madrid 2014)

Universidad Complutense de Madrid
Departamento de Medicina



Universidad Complutense de Madrid



Facultad de Medicina
Departamento de Medicina

**Estudio comparativo a largo plazo de la función
renal en pacientes con infección VIH tratados
con tenofovir disoproxil fumarato**

TESIS DOCTORAL

Guillermo Maestro de la Calle

Madrid, 2014

Directores de tesis:

Ángel del Palacio Pérez-Medel.

Juan Carlos López Bernaldo de Quirós

Federico Pulido Ortega

A Ana y Martina

Agradecimientos

A mis directores de tesis, Juan Carlos López, Federico Pulido y Ángel del Palacio, por su apoyo, consejo y asesoramiento. Habéis sido el principal motor de este trabajo, y habéis compartido vuestro tiempo y dedicación para enseñarme a seguir aprendiendo y ampliar el horizonte de mi formación profesional. A Juan Carlos, por tu respaldo y comprensión en todo momento durante el largo recorrido que ha supuesto la consecución de este trabajo, así como por la inestimable ayuda en el planteamiento y enfoque del estudio. A Fede, por tu disponibilidad, paciencia y tus numerosas aportaciones para la realización y supervisión del trabajo. A Ángel, por tu respaldo académico y profesional.

A Ana, por todo, pero en este caso además por compartir y comprender la importancia de este proyecto. Me has dado el cariño, el tiempo, el ánimo y el respaldo incondicional para poder llevarlo a cabo. A Martina, por la alegría y motivación que sin darte cuenta me has dado desde que supe que ibas a nacer.

A mis padres, porque en todo momento y durante tantos años me habéis dado el cariño incondicional y los medios para ser quien soy, personal y profesionalmente. A mi hermano, por el cariño que nos tenemos y ser además un referente de inteligencia y logro profesional. A mi abuela y tías, por tenerme tan presente en vuestras vidas y pensamientos.

A mis compañeros de formación y profesión, desde la Facultad de Medicina, pasando por la residencia en el 12 de Octubre, y mis primeros años como internista (en la planta y Unidad VIH del 12 de Octubre), porque hemos compartido tantos buenos momentos, que no dejáis de ser estímulo para seguir trabajando y disfrutar de nuestras vidas tanto dentro como fuera del hospital.

A Fer y Toni, porque somos amigos y eso lo dice todo.

Al gran número de personas que han hecho posible mi formación, desde los profesores y compañeros a los que pongo nombre, y a los que no se lo podré poner pero han permitido un sistema educativo, sanitario y social que me ha brindado la oportunidad de realizarme como persona y médico.

A vosotros, los pacientes, que sois el motivo de nuestro trabajo y dedicación, con los que compartimos tantas horas de nuestras vidas y nos ofrecéis la oportunidad de ser mejores personas y profesionales.

ÍNDICE GENERAL

Págs.

I. Introducción

1. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	
1.1. Introducción y conceptos generales	6
1.2. Implicaciones de la fisiopatología de la infección VIH	7
1.3. Historia natural de la infección por el VIH	8
1.4. Epidemiología en el entorno objeto del estudio	11
1.5. Pronóstico de la infección VIH	12
1.6. Enfermedades no relacionadas con el sida	14
2. Tratamiento de la infección VIH	
2.1. Introducción al TAR	16
2.2. Efecto del TAR sobre la evolución de la infección VIH	17
2.3. TAR en situaciones especiales	19
2.4. Inicio del TAR	19
2.5. Elección del TAR	20
2.6. Efectos secundarios del TAR	22
3. Alteraciones renales en pacientes con infección VIH	
3.1. Introducción	25
3.2. Epidemiología y clasificación	25
3.3. Estudio de la enfermedad renal en paciente VIH	28
4. Nefrotoxicidad relacionada con el tratamiento antirretroviral y TDF	
4.1. Nefropatía por fármacos en el paciente con infección VIH	32
4.2. Fisiopatología de la nefrotoxicidad por tenofovir	33
4.3. Epidemiología de la nefrotoxicidad por tenofovir	35
4.4. Factores de riesgo para la aparición de nefrotoxicidad por TDF	41
4.5. Reversibilidad de las alteraciones renales relacionadas con TDF	42

II. Justificación del estudio	43
-------------------------------------	----

III. Hipótesis y objetivos del estudio	45
--	----

IV. Ámbito del estudio y selección de pacientes

1. Ámbito del estudio	48
2. Selección de pacientes	48
3. Criterios de inclusión	49

V. Método del estudio

1. Diseño del estudio	51
2. Recogida de datos	52
3. Cronograma de la recogida de datos	53
4. Determinación de la creatinina sérica y estimación del aclaramiento de creatinina y filtrado glomerular estimado	54
5. Análisis estadístico	55

VI. Resultados

1. Descripción de las características basales de la muestra	58
2. Características epidemiológicas de los pacientes que desarrollaron nefrotoxicidad	61
3. Análisis de supervivencia de la aparición de nefrotoxicidad	65
4. Estudio de las características basales como predictoras de nefrotoxicidad ..	69
5. Estudio comparativo de la evolución de los parámetros renales entre grupos	73
6. Evolución de la función renal tras la retirada de TDF en los casos de toxicidad renal	81
7. Estudio de la validez diagnóstica de los parámetros renales como pruebas de diagnóstico precoz de aparición de toxicidad renal	85

VII. Discusión

1. Aspectos epidemiológicos de los grupos comparados	96
2. Incidencia de la enfermedad renal y variación del filtrado glomerular estimado	101
3. Factores relacionados con la aparición de enfermedad renal	106
4. Evolución de la función renal tras la retirada de TDF	108
5. Posibles herramientas para la detección precoz de la toxicidad renal en pacientes tratados con TDF	110
6. Limitaciones del estudio	112
7. Propuestas de trabajos futuros	114

VIII. Conclusiones	115
IX. Summary	117
X. Abreviaturas	123
XI. Bibliografía	126

I. Introducción

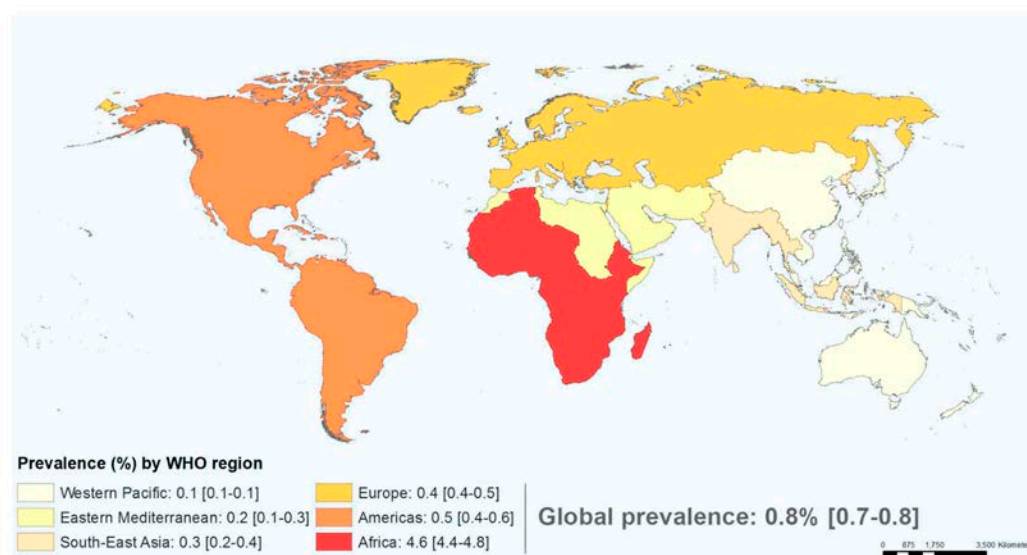
1. INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

1.1. Introducción y conceptos generales

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pertenece a la familia de los retrovirus y es el agente etiológico causal del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (sida). Fue aislado por primera vez en 1983 por Barré-Sinoussi y Montagnier¹, motivo por el cual recibieron el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 2008, y posteriormente corroborado por Gallo y colaboradores en 1984².

Los primeros casos de la enfermedad se describieron en Estados Unidos en 1981³, y desde entonces la rápida transmisión ha convertido la infección por VIH en una pandemia de importancia internacional con un total estimado de 34,2 millones de pacientes infectados en el mundo⁴. Desde su descubrimiento suman al menos 60 millones las personas que se han infectado, y al menos 25 millones las muertes atribuibles⁵. A todo esto se suma una prevalencia en aumento debido al incremento de la esperanza de vida de los pacientes con la infección⁶⁻⁹. Aunque se puede decir que su distribución geográfica es mundial, los países empobrecidos suman la mayoría de los casos, con un claro predominio en el África Subsahariana (Figura 1.1).

Figura 1.1. Prevalencia de la infección VIH en adultos (15 a 49 años)



Modificado de la figura obtenida de la World Health Organization (WHO). Información a fecha de 2011.

En individuos infectados por el VIH, este se puede aislar en concentraciones elevadas en sangre y secreciones genitales, lo cual condiciona su vía de transmisión. Tras un periodo inicial en que el uso de drogas por vía parenteral supuso una vía de

transmisión importante, en la actualidad la principal vía de transmisión es la sexual, que en España suma el 85% (31% heterosexual y 54% hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres) de los nuevos diagnósticos frente al 5% que suponen los usuarios de drogas inyectadas¹⁰.

Tras la infección por el VIH se produce en prácticamente todos los casos un deterioro inmunológico progresivo dominado por la destrucción de linfocitos T CD4⁺ con el consiguiente descenso de sus cifras en sangre periférica. Esta situación somete al paciente a un mayor riesgo de infecciones adquiridas o reactivadas, y neoplasias. Además se establece una situación de inflamación crónica, que se ha relacionado con un mayor riesgo de complicaciones no relacionadas directamente con la inmunodeficiencia (eventos no-sida).

Actualmente, podríamos decir que la infección por el VIH es una enfermedad crónica. En pacientes correctamente tratados la esperanza de vida se aproxima a la de la población general⁶, aunque en algunas series sigue siendo inferior incluso con recuentos de linfocitos T CD4⁺ altos⁷.

1.2. Implicaciones de la fisiopatología de la infección VIH

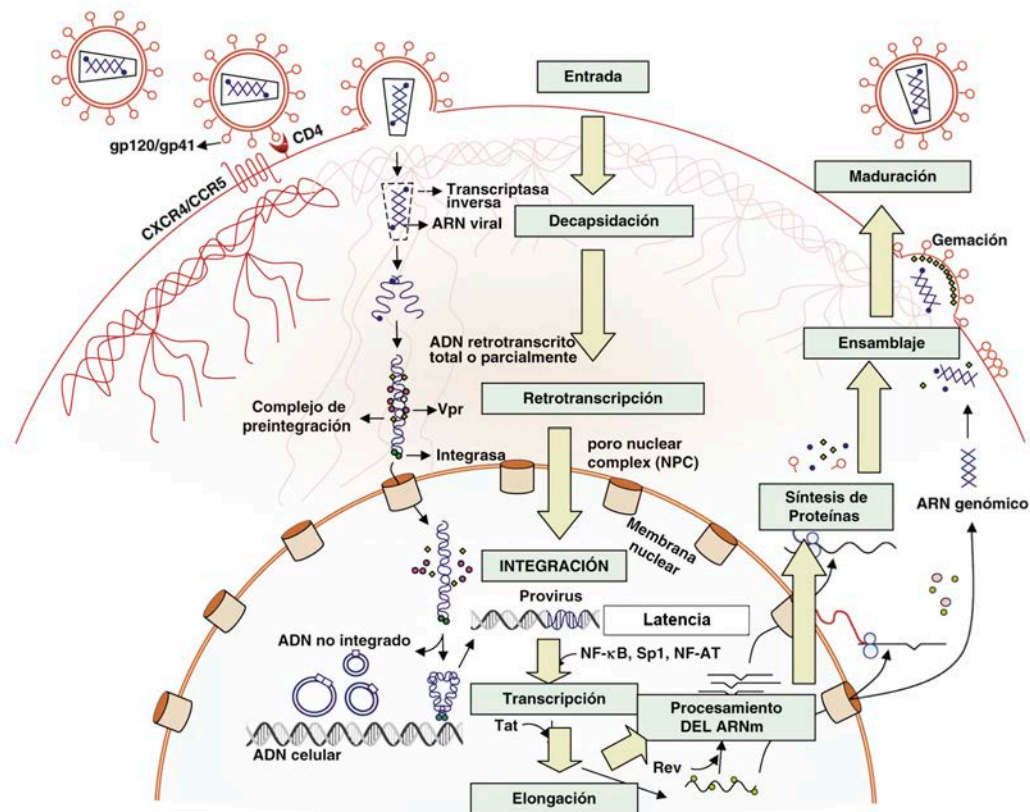
Una vez dentro del organismo, el VIH tiene especial afinidad por el receptor celular CD4. No obstante, se necesita la participación de un co-receptor de quimioquinas (principalmente CCR5 o CXCR4) para que se produzca la fusión y entrada del VIH al interior celular (Figura 1.2).

A diferencia de la gran mayoría de virus, el VIH una vez en el organismo provoca una infección crónica y persistente. Se mantiene así tanto de forma intracelular, integrado en el ADN humano, como extracelular, detectable como viremia en sangre y otros fluidos como consecuencia directa de la replicación viral persistente¹¹. Esta capacidad de cronicidad y replicación persistente lo consigue a expensas de diversos mecanismos de evasión inmunológicos, así como por las elevadas tasas de replicación viral e integración en el ADN humano, lo que facilita su persistencia en distintos reservorios¹².

Por todo ello, en el momento actual no se dispone de un tratamiento curativo, y los intentos de interrupción programada del TAR han mostrado empeorar el pronóstico¹³, lo que plantea la necesidad de tratamiento de por vida. De esta manera, el control y conocimiento de los efectos adversos relacionados con el uso a largo plazo del TAR,

supone en el momento actual un problema crucial para el seguimiento, pronóstico y ejercicio de la Medicina Preventiva en el paciente infectado por el VIH.

Figura 1.2. Ciclo biológico del VIH.



Alcamí J, Coiras M. Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(3):216–226..

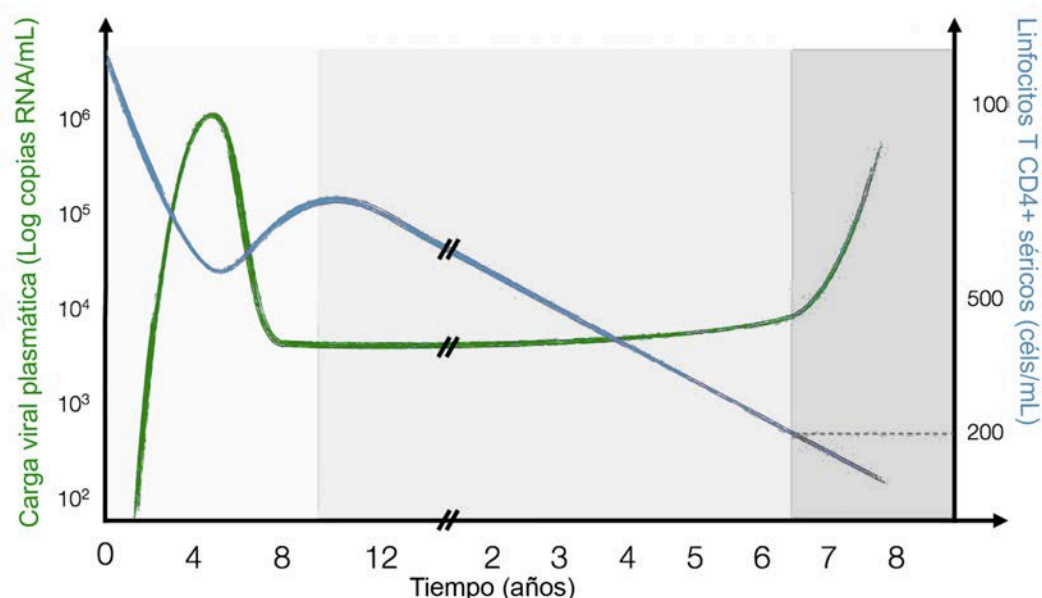
1.3. Historia natural de la infección

En la historia natural de la infección por el VIH podemos distinguir 3 fases (Figura 1.3): la infección aguda o primoinfección, la fase de latencia clínica y la fase sintomática.

La infección aguda tiene lugar tras la adquisición del VIH y puede cursar de forma sintomática (en torno al 90% de casos) o asintomática¹⁴. Los síntomas suelen ser inespecíficos y habitualmente se confunden con un cuadro viral inespecífico que dificulta la sospecha de su diagnóstico. La presencia de síntomas, que estos sean prolongados (más de 14 días) y la carga viral superior a 10^5 copias/mL se correlaciona con una progresión más rápida de la infección a sida¹⁵, siendo esta última uno de los predictores de evolución a sida más importantes. El cuadro clínico

consiste habitualmente en un síndrome similar al mononucleósico con adenopatías, fiebre y malestar general, de entre una y dos semanas de duración¹⁴. En esta fase el número de copias de ARN viral en plasma es muy elevado y se produce un descenso de las cifras de linfocitos T CD4⁺. Pasadas unas semanas o meses la carga viral plasmática disminuye (en torno a un 6,5% por semana) hasta un punto de inflexión en que se mantiene estable (generalmente a partir del sexto mes)¹⁶, y la cifra de linfocitos T CD4⁺ circulantes aumenta parcialmente hasta alcanzar una situación de equilibrio entre replicación y destrucción de linfocitos T CD4⁺, con control variable de la infección por el sistema inmunológico (principalmente a expensas de linfocitos T CD8⁺)¹⁷.

Figura 1.3. Evolución de la carga viral plasmática y de los linfocitos T CD4⁺ en el tiempo.



Modificado de la figura: Alison S, Magnus C. Modelling the Course of an HIV Infection: Insights from Ecology and Evolution. Viruses 2012, 4, 1984-2013.

Tras dicho equilibrio se inicia la fase de latencia, dominada por la ausencia de síntomas (o a lo sumo presencia de adenopatías) y en la que se produce un descenso progresivo de la cifra de linfocitos T CD4⁺ circulantes manteniendo unas cifras de carga viral estables o en ligero ascenso (0,15% por semana)¹⁶. En este equilibrio, el factor que determina el descenso de linfocitos T CD4⁺ viene del hecho de que su reposición es más lenta (de un 6-7% en 24h) que la capacidad replicativa del virus (30% de recambio del total de la carga viral cada 24h)¹⁸.

En definitiva es una fase de progresión de la enfermedad, cuya velocidad viene determinada principalmente por la viremia que permanece una vez alcanzado el estado de equilibrio tras la primoinfección, y en menor medida por cifras bajas de linfocitos T CD4⁺ o una primoinfección sintomática (mayor velocidad a mayor viremia, menores cifras de linfocitos T CD4⁺ o en presencia de síntomas respectivamente)¹⁶. El tiempo hasta la aparición de sida presenta gran variabilidad interindividual, aunque en el 50% de los pacientes se encuentra entre 7 y 10 años¹⁹.

En esta fase asintomática tienen lugar la mayor parte de las transmisiones, y en ella sería crucial el diagnóstico precoz para el control de la infección a nivel individual (evitar la progresión a sida) y poblacional (evitar la transmisión de la infección).

La fase sintomática viene determinada por la aparición manifestaciones clínicas derivadas de diversos procesos asociados con el deterioro inmunoviroológico. Lo que conocemos como síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (sida) viene definido por la presencia de alguna de las entidades causales de síntomas (Tabla 1.3.1)²⁰. Tras el diagnóstico de sida, en ausencia de tratamiento, la supervivencia aunque variable, no suele superar 3 años²¹.

Tabla 1.3.1 Eventos definitorios de sida (clasificación CDC 1993)

Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar.	Isosporosis crónica intestinal (> 1 mes).
Candidiasis esofágica	M. avium o Kansaii diseminado.
Cáncer de cérvix invasivo	M. tuberculosis diseminado.
Coccidiomicosis extrapulmonar	Sarcoma de Kaposi
Criptosporidiosis crónica intestinal (> 1 mes)	Nocardiosis.
Criptococosis extrapulmonar	Neumonía por P. jiroveci.
Infección por CMV de cualquier órgano distinto a hígado, bazo o gg. Linfáticos.	Septicemia por Salmonella recurrente (no tifoidea).
VHS con úlcera mucocutánea durante > 1 mes o bronquitis, neumonitis o esofagitis	Linfoma Burkitt, inmunoblástico o primario del SNC.
Histoplasmosis extrapulmonar.	Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
Demencia asociada a VIH	Neumonía bacteriana recurrente.
Strongyloidiasis extraintestinal.	Toxoplasmosis de órgano interno.
Sd. de consunción VIH	

CMV, citomegalovirus; SNC, sistema nervioso central; VHS, virus herpes simple;

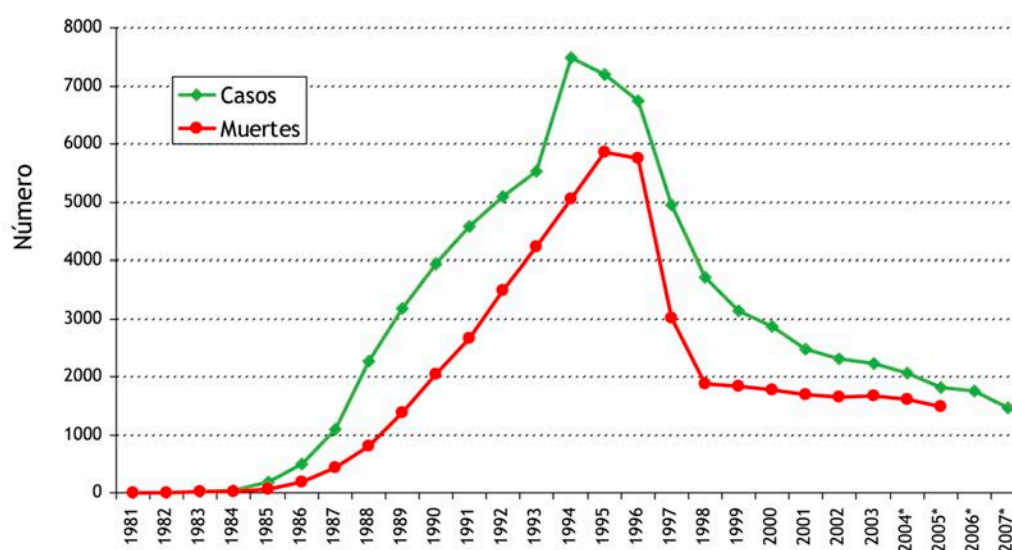
Cabe destacar la presencia de una situación especial: los controladores de élite. Se definen por mantener cargas virales inferiores a 50 copias/mL en ausencia de TAR²².

Suponen en torno a un 1% de los pacientes infectados^{22,23}. No obstante, el 10% de los controladores de élite presentan un descenso progresivo de linfocitos T CD4⁺ a pesar del adecuado control virológico. Esto pone de manifiesto la importancia de otros mecanismos de deterioro inmunológico distintos al de la replicación vírica en sangre periférica^{23,24}.

1.4. Epidemiología en el entorno objeto del estudio

Desde el inicio de la epidemia de la infección del VIH en España, se han notificado un total de 80.827 casos de sida. La incidencia de progresión a sida o muerte tiene 2 periodos claramente diferenciados: antes y después de 1996 (Figura 1.4)²⁵. Este hito coincide con generalización del tratamiento antirretroviral combinado.

Figura 1.4. Incidencia de casos de sida y mortalidad en España corregidas por retraso en la notificación.



Registro Nacional de sida (actualización a 30 de Junio de 2007).

En el periodo previo a 1996, y más concretamente en los años 80, la principal vía de transmisión fue la parenteral debido a los usuarios de drogas por vía parenteral. En este periodo dominó una elevada incidencia (más de 7.000 diagnósticos de sida al año) y mortalidad. De hecho la infección por el VIH llegó a ser en 1991²⁶ la principal causa de muerte entre jóvenes de 25 a 34 años, así como de años potenciales de vida perdidos.

Posteriormente, la vía de transmisión principal ha sido la sexual, y más concretamente el caso de los hombres que mantienen relaciones con hombres^{10,27}.

Comparado con el resto de Europa, a comienzos de los años 90 España mantenía las tasas de incidencia de infección VIH más altas en nuestro entorno. Posteriormente al año 2000 las tasas de incidencia son equiparables o incluso en algunos casos mejoran a las de países de nuestro entorno²⁸.

En la Comunidad de Madrid desde el año 2007 hasta el 31 de mayo de 2013 se han notificado 5.940 nuevos diagnósticos de infección por VIH. El 83,7% son hombres y la media de edad al diagnóstico es de 35,3 años (desviación estándar \pm 10,7 años). Un 3,3% (194) del total de estos nuevos diagnósticos sabemos que han fallecido²⁷. La infección se contrajo en hombres que mantienen relaciones con hombres en un 77% de casos, y sólo en un 5% por el uso de drogas por vía parenteral, lo que concuerda con los datos registrados a nivel nacional¹⁰.

Entre 2007 y 2013 un 28% de los nuevos pacientes presentaba linfocitos T CD4⁺ < 200 células/mL al diagnóstico, y un 18,1% un evento definitorio de sida²⁷. Los diagnósticos tardíos exponen al paciente a un riesgo de mortalidad desproporcionado y en contraste con las características epidemiológicas de los nuevos diagnósticos, son más característicos en varones heterosexuales, con un incremento lineal del riesgo de acuerdo con el incremento en edad²⁹.

1.5. Pronóstico de la infección VIH

En la era previa al TAR de alta eficacia, más del 90% de los pacientes diagnosticados antes de 1984 ya habían muerto en 1991³⁰. En esa época la media de supervivencia tras el diagnóstico de sida era de 15 meses³¹. Teniendo en cuenta que más del 95% de pacientes que contraen la infección terminan desarrollando sida en ausencia de tratamiento, podríamos decir que el VIH ha sido el agente infeccioso de mayor letalidad a nivel mundial en el siglo XX. Poco después esta situación mejoraría por la aparición de fármacos antirretrovirales como zidovudina y un mejor conocimiento de la enfermedad con el consiguiente diagnóstico más precoz e inicio de profilaxis de IOs.

En la actualidad, en países sin limitación de acceso al TAR, la gran mayoría de los pacientes con infección por el VIH presentan un control inmunoviológico adecuado y

una esperanza de vida similar a la de la población general, extendiéndose el concepto de la infección VIH como una enfermedad crónica³².

En los últimos años, ya en la era post-TAR combinado, se han publicado varios artículos referidos a la esperanza de vida en pacientes con infección VIH. Estos artículos tienen criterios de inclusión dispares (exclusión de la coinfección por VHB o VHC, o de usuarios de drogas por vía parenteral), lo que limita poder obtener una conclusión homogénea. Un estudio iniciado en 1995 en Dinamarca ha mostrado que la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH ha mejorado en la era del TAR combinado o de alta eficacia, llegando a ser superior a 35 años en los diagnósticos en pacientes de 25 años de edad sin coinfección por el virus de hepatitis C³³. Sin embargo su esperanza se mantiene por debajo de la de la población general. No obstante, hay trabajos que indican que en el subgrupo de pacientes que alcanzan cifras de linfocitos T CD4⁺ circulantes superiores a 500 céls/mL tras 6 años de TAR combinado, la supervivencia se aproxima a la de la población general³⁴.

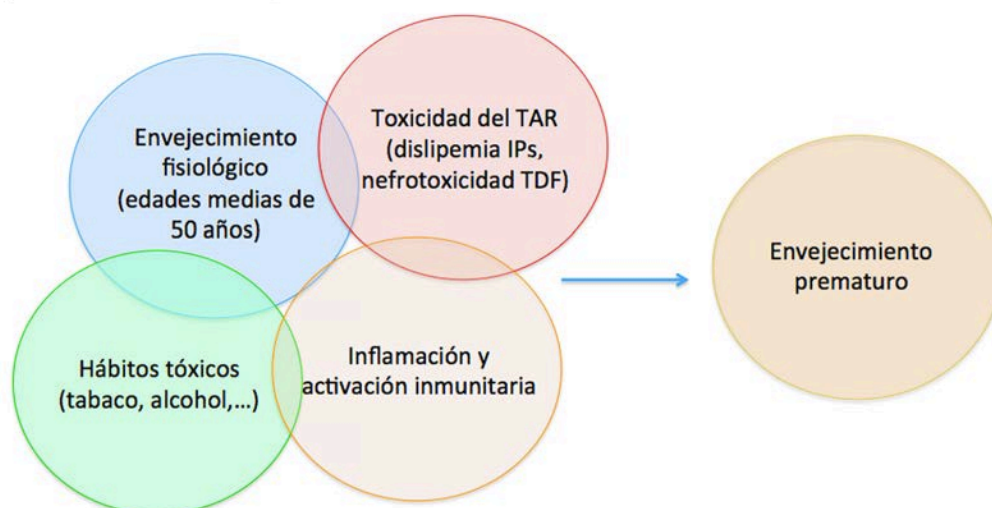
Por otra parte, las causas de mortalidad se han ido modificando en los últimos años, con un claro incremento de muertes no relacionadas con eventos sida³⁵. En concreto las principales causas de muerte actualmente son las neoplasias no consideradas evento sida, eventos cardiovasculares y las complicaciones hepáticas en pacientes coinfectados con VHC o VHB^{35,36}, cuyo riesgo de aparición también se ve reducido con el uso del TAR¹³. En una cohorte prospectiva del Hospital 12 de Octubre durante los años 2009 y 2012, sólo un 17,9% de los fallecimientos se asociaron al sida³⁷. Las causas más frecuentes de fallecimiento en dicha cohorte fueron los tumores no asociados al sida (25,4%) y las complicaciones hepáticas (23,9%).

En conclusión, podríamos decir que en grupos bien controlados de pacientes con infección VIH la supervivencia se va acercando a la de la población general. Esto supone un incremento progresivo del número de pacientes a tratar derivado del aumento continuo de la prevalencia, así como un incremento en la edad de la población infectada. En ausencia de otras medidas de control de la infección, estos pacientes requerirán un tratamiento antirretroviral de por vida por la imposibilidad de erradicar la infección³⁸, y porque los intentos de interrupción del TAR han mostrado un incremento en la mortalidad¹³. Teniendo en cuenta que la edad media al diagnóstico en nuestro medio es de 35,3 años²⁷, estaríamos hablando de más de treinta años de TAR para cada paciente.

1.6. Enfermedades no relacionadas con el sida

El incremento en la supervivencia y el envejecimiento de la población infectada por el VIH se ha relacionado con el incremento de comorbilidades como las enfermedades cardiovasculares y enfermedad renal crónica. Se ha postulado también la existencia de un probable envejecimiento prematuro en los pacientes con infección VIH, incluso en aquellos con supresión adecuada de la replicación viral en el que intervendrían distintos mecanismos (Figura 1.5).

Figura 1.5. Factores relacionados con envejecimiento prematuro del paciente infectado por el VIH.



Debido a esto, se está produciendo una modificación en los protocolos de manejo clínico de las personas infectadas por el VIH, y se pone mayor énfasis en el manejo de estas comorbilidades³⁹. En la actualidad el tiempo dedicado al manejo de las IOs en la atención médica de estos pacientes es cada vez más escaso, y se ha incrementado sin embargo el tiempo empleado en el control y prevención de las comorbilidades y complicaciones a largo plazo.

Entre éstas cabe destacar principalmente las enfermedades cardiovasculares, cáncer no relacionado con el sida, hepatopatía y la enfermedad renal.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) están directamente relacionadas en esta población con el incremento de su edad, así como con otros factores de riesgo

asociados (por ejemplo, mayor consumo de tabaco). No obstante, la propia infección VIH y el TAR parecen estar causalmente relacionados con una mayor incidencia de ECV. Tanto en pacientes no tratados⁴⁰, como en pacientes tratados con adecuada supresión vírica⁴¹, hay un estado inflamatorio crónico mayor que en la población general. Esto se ha medido mediante determinaciones de IL-6 y dímeros-D⁴⁰, así como mediante cuantificación de linfocitos T activados⁴¹. Por otra parte, ciertos fármacos antirretrovirales se asocian con un peor perfil metabólico y mayor incidencia de ECV a largo plazo. Tal es el caso de los inhibidores de la proteasa⁴². La asociación con mayor riesgo cardiovascular ha sido más evidente con principios activos como ritonavir, lopinavir, indinavir y abacavir⁴³. En el caso de abacavir, la evidencia actual es contradictoria y un metanálisis reciente no ha demostrado mayor incidencia de ECV asociada con su uso^{44,45}.

Por otra parte, el beneficio del TAR supera cualquier posible riesgo cardiovascular atribuible al mismo. En estudios de suspensión programada del TAR se ha objetivado una mayor incidencia de ECV en los sujetos en que se retiró el TAR¹³.

En pacientes tratados la incidencia de cáncer no relacionado con sida parece ser mayor que en la población general. Esto se ha relacionado con un mayor grado de inmunodeficiencia, pues incluso en pacientes tratados el número de linfocitos T CD4⁺ es predictor del desarrollo de un cáncer no definitorio de sida⁴⁶.

En el caso de la hepatopatía la asociación viene determinada principalmente por la mayor incidencia de infección por virus de la hepatitis B (VHB) y de la hepatitis C (VHC) en la población VIH que en la población general. En este grupo de pacientes se ha objetivado un mayor riesgo de mortalidad atribuible a su hepatopatía en aquellos pacientes con cifras de linfocitos T CD4⁺ más bajas⁴⁷.

La relación entre la infección VIH, TAR y enfermedad renal es más compleja. En el momento actual se desconocen los mecanismos por los que la propia infección produce daño renal, aunque las observaciones muestran una mayor prevalencia de enfermedad renal que en la población general⁴⁸⁻⁵¹. Este problema se desarrollará más específicamente en el apartado correspondiente.

2. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN VIH

2.1. Introducción al TAR

La mortalidad de la infección por el VIH en el año 1983, año en que fue aislado el VIH y se reconoció como agente etiológico del sida, se aproximaba al 100% de los casos. Habría que esperar hasta el año 1986 para que se descubriera el primer fármaco antirretroviral que demostrara y reducir la mortalidad y el riesgo de IOs en pacientes con sida⁵²: zidovudina. En los años siguientes aparecieron nuevos fármacos antirretrovirales, y se demostró que la combinación de dos análogos de nucleósidos (zidovudina + didanosina) era superior a la monoterapia con zidovudina^{53,54}.

Hasta 1995 sólo se habían aprobado antirretrovirales de la familia de los análogos de nucleósidos. En 1995 la Agencia Estadounidense para el control de los Medicamentos (FDA) aprobó el primer inhibidor de la proteasa, saquinavir. Poco tiempo después quedó demostrada una increíble mejoría de la morbimortalidad con el uso de tratamientos antirretrovirales basados en tres fármacos activos de al menos dos familias distintas⁵⁵, también conocido como tratamiento antirretroviral combinado o de alta eficacia. Esto se ha confirmado en múltiples ensayos clínicos y con otras familias de fármacos^{56,57}.

Se estima que sólo en Estados Unidos se han salvado tres millones de años de vida en pacientes con sida como consecuencia de su tratamiento con TAR entre 1989 y 2003⁵⁸. Es más, la aparición de nuevos principios activos en los últimos años ha supuesto una mejoría en la supervivencia superior a la obtenida con el TAR combinado inicial⁵⁹.

Uno de los problemas principales del TAR utilizado hasta 2001 derivaba de su baja barrera genética. Esto se traducía en una mayor facilidad para seleccionar mutaciones de resistencia en el caso de una adherencia incorrecta al TAR. Desde 2001, la utilización de ritonavir a dosis bajas para potenciar los inhibidores de proteasa permitió disponer de TAR más simples y con mayor barrera genética, dificultando la selección de cepas resistentes incluso en episodios de mala adherencia, aunque no solucionó el problema de los pacientes con virus multirresistente, procedentes por lo general de la etapa previa del TAR. En 2007 se produjo un nuevo avance importante al comercializarse fármacos con nuevos mecanismos de acción: raltegravir (inhibidor de la integrasa) y maraviroc (antagonista del correceptor CCR5), y nuevos fármacos de familias clásicas pero con

actividad frente a virus resistentes: etravirina (análogo no-nucleósido de la transcriptasa inversa), darunavir (inhibidor de la proteasa)⁶⁰⁻⁶³.

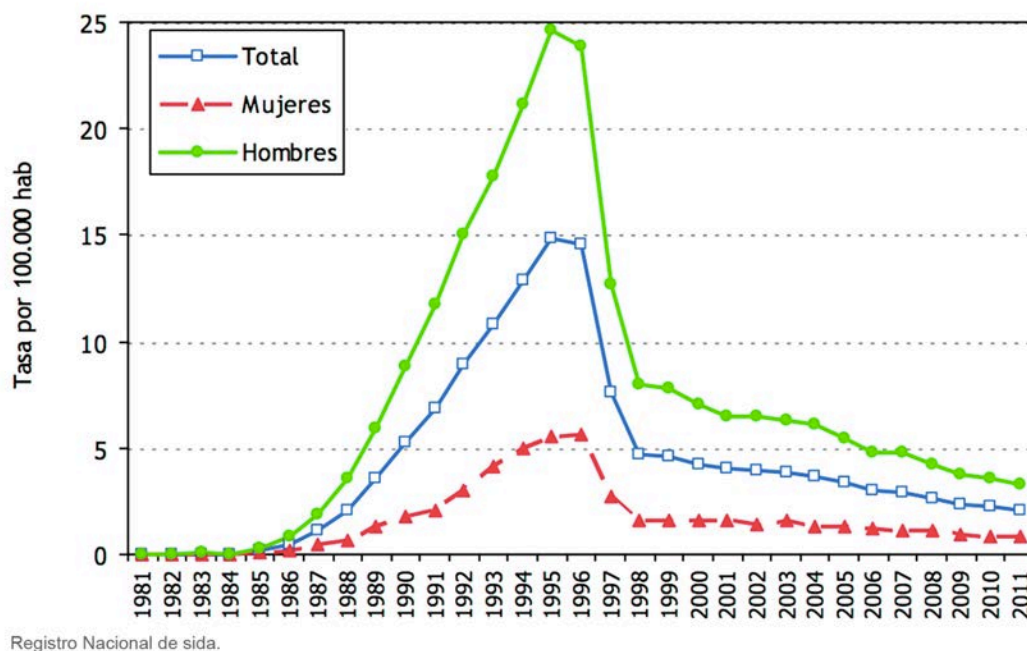
Por todo ello en la situación actual disponemos de un arsenal de principios activos que permiten en la mayoría de los casos una supresión de la replicación vírica eficaz. Esta supresión vírica eficaz es el objetivo del TAR. Actualmente la principal causa de fracaso al TAR de inicio se relaciona con una mala adherencia al tratamiento y muy rara vez se acompaña de selección de multirresistencia⁶⁴. Pero incluso en esos supuestos, en caso de aparecer resistencias disponemos de opciones terapéuticas de rescate que presentan una elevada barrera genética (o necesidad de múltiples mutaciones para conferir resistencia al tratamiento) y se han mostrado eficaces⁶⁵. En este contexto podemos afirmar que alcanzar un control de la replicación vírica adecuado es un objetivo alcanzable en todos los pacientes. No obstante, alcanzar unas cifras de linfocitos T CD4+ normales (> 500 céls/mL) es más variable, y hasta en un 33% de pacientes que iniciaron TAR con < 200 céls/mL no se alcanzó dicho objetivo pasados 10 años⁶⁶.

2.2. Efecto del TAR sobre la evolución de la infección VIH

El TAR consigue en la gran mayoría de pacientes tratados una reducción de la viremia plasmática por debajo de los límites actuales de detección de la misma, disminuyendo así la tasa de transmisión y la morbilidad relacionadas con la infección por el VIH⁶⁷.

En 1996, con la introducción del TAR combinado, la mortalidad por infección VIH se vio drásticamente reducida (Figura 1.6)^{68,69}. En el caso de España, entre 1981 y 2011 se produjeron un total de 55.199 fallecimientos relacionados con la infección por el VIH, y desde 1995 hasta 1998 se produjo un descenso de la mortalidad de un 68%, que posteriormente ha continuado aunque de una forma menos acentuada⁷⁰ (Figura 1.6). Esto supuso un logro sanitario digno de mención en una situación internacional en la que en 1997 la infección por VIH se situaba entre las 10 principales causas de mortalidad⁷¹. En el momento actual podemos decir que la esperanza de vida de los pacientes con infección VIH se aproxima a la de la población general⁶⁻⁹.

La reducción de la mortalidad relacionada con el TAR es tanto a expensas de la reducción de los eventos sida³², como de la morbi-mortalidad no relacionada con el sida¹³.

Figura 1.6. Tasas de mortalidad por VIH/sida (total y por sexos).

Todo esto es conseguido mediante una supresión eficaz de la replicación vírica y un incremento progresivo de los linfocitos T CD4⁺. La recuperación de linfocitos T CD4⁺ tras el inicio de un TAR eficaz se estima en 50 céls/mL los primeros 3 meses, y a partir de entonces unas 50 - 100 céls/mL anual hasta alcanzar un recuento normal (estimado en más de 500 céls/mL).

Aunque la variable que nos guía a la hora de decidir si el TAR es eficaz es la supresión de la replicación viral, no alcanzar cifras de linfocitos T CD4⁺ superiores a 500 céls/mL expone al paciente a una mayor morbilidad. La cifra de linfocitos T CD4⁺ durante el TAR prolongado es un predictor consistente de la probabilidad de morbilidad no relacionada con sida (enfermedad cardiovascular, renal, hepática y cáncer)⁷², presentando mayor número de eventos a menores cifras.

A pesar de ello en el momento actual, en la Comunidad de Madrid al menos el 3,3% de los pacientes diagnosticados entre 2007 y 2013 han fallecido²⁷. En parte esto se puede explicar en el contexto de que uno de los principales determinantes de la mortalidad en la actualidad es la cifra de linfocitos T CD4⁺ al diagnóstico, presentando una peor respuesta al TAR⁶⁶ y mayor mortalidad aquellos pacientes con un diagnóstico tardío (linfocitos T CD4⁺ inferiores a 350 céls/mL). A este respecto el aumento de la cifra de linfocitos CD4⁺ al diagnóstico está siendo lento^{73,74}, con una incidencia anual de diagnósticos tardíos mayor de lo deseable.

2.3. TAR en situaciones especiales

Además del papel claramente establecido del TAR en la mayoría de pacientes con infección VIH, hay situaciones concretas en las que su papel no está tan claro. Tal es el caso de los “controladores de élite”, que suponen una minoría de los pacientes como ya se ha comentado. Por otra parte, el TAR se ha mostrado eficaz en la prevención de la transmisión vertical o materno-fetal, y recientemente ha aumentado el número de publicaciones que demuestran su papel en evitar la transmisión entre parejas serodiscordantes.

El papel del TAR en los pacientes “controladores de élite” no está establecido. Sabemos que en ellos persiste cierto grado de replicación viral y activación inmunológica⁷⁵, y que el descenso de linfocitos TCD4+ circulantes es más lento que en el resto de pacientes⁷⁶. Por todo ello el inicio del TAR en este subgrupo de pacientes podría tener una base inmunopatológica diferente a la del resto de pacientes. En este sentido hay estudios que demuestran un incremento de los linfocitos T CD4+ circulantes⁷⁷, así como una disminución no permanente del reservorio de linfocitos T CD4+ (circulantes y de mucosa gastrointestinal) relacionado con el inicio del TAR⁷⁸.

Así mismo, el TAR se ha mostrado eficaz en la prevención de la transmisión de la infección mediante el tratamiento de pacientes infectados en parejas serodiscordantes (fundamentalmente heterosexuales, aunque se estima que debería ser igualmente efectivo en homosexuales y usuarios de drogas por vía parenteral)⁷⁹⁻⁸². Sobre el coste-beneficio de este tipo de medidas, hay artículos publicados recientemente que sugieren un menor coste de la prevención de la transmisión en parejas serodiscordantes a 5 años, que el tratamiento de las infecciones prevenidas durante dicho periodo⁸³. El papel del TAR en la prevención de la transmisión de la infección VIH es uno de los motivos que apoyan el tratamiento universal de los pacientes infectados.

2.4. Inicio del TAR

En cuanto a las recomendaciones sobre el momento de inicio del TAR en pacientes naïve, es decir, aquellos que no han recibido TAR previamente, se han experimentado múltiples cambios desde la aparición de los primeros antirretrovirales.

Con la aparición del TAR combinado a finales de los noventa cobró fuerza la recomendación de tratamiento precoz y agresivo, en un contexto en el que el diagnóstico de infección VIH implicaba una muerte segura y se contemplaba la posibilidad de erradicación viral con el TAR a medio plazo. La evidencia obtenida posteriormente de los efectos secundarios y toxicidades derivados del uso del TAR, así como la constatación de que se trata de un tratamiento que debe mantenerse de por vida sin interrupción¹³, con las dificultades de adherencia que conlleva y el riesgo de aparición de resistencias, desplazaron las recomendaciones hacia posturas más conservadoras en cuando al mantenimiento e inicio del TAR, restringiéndose a pacientes con cifras de linfocitos T CD4+ inferiores a 200-350.

Sin embargo, desde principios del siglo XXI se han desarrollado fármacos con un perfil de seguridad cada vez mejor y posología más simple, que sugieren un balance riesgo-beneficio mucho más favorable. A esto se ha sumado la evidencia de la eficacia del TAR en la prevención de la transmisión de la infección. Todo ello ha supuesto que las recomendaciones actuales se dirijan a recomendar un inicio cada vez más precoz del TAR. El paradigma de esto es el caso de las recomendaciones de las guías norteamericanas, que desde el año 2012 recomiendan ofrecer TAR a todo paciente con infección VIH independientemente de su situación inmunológica^{84,85}. En el caso de Europa persiste la recomendación de iniciar TAR en función del contexto clínico y cifras de linfocitos T CD4+ circulantes⁸⁶.

En España las guías del Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) actualizadas en Enero 2014⁸⁷ recomiendan por primera vez el inicio de TAR en todo paciente con infección VIH independientemente de los niveles de linfocitos T CD4+ circulantes, tanto para evitar la progresión de la enfermedad, como para disminuir la transmisión del virus y limitar el efecto nocivo sobre posibles comorbilidades existentes. Se consideran como excepción los pacientes que mantienen cargas virales indetectables de forma mantenida sin TAR (controladores de élite).

2.5. Elección del TAR

La elección del TAR viene determinada múltiples factores que están principalmente relacionados con el propio VIH (principalmente según la presencia de mutaciones que confieran resistencias a ciertos fármacos antirretrovirales), así como con la situación inmunoviológica, comorbilidades y entorno biopsicosocial del paciente. Por lo tanto podemos afirmar que no hay una pauta estándar de tratamiento, si bien como

veremos, los análogos de nucleósidos se mantienen como la base del TAR en todas las guías clínicas. A pesar de ello las principales guías clínicas han elaborado una serie de recomendaciones en torno al TAR a emplear, en las que el mayor peso de evidencia radica en la terapia de inicio en pacientes naïve. Es por ello que se centrará este apartado en la elección del TAR en este grupo de pacientes.

Las guías GESIDA actualizadas en Enero 2014 recomiendan una combinación de al menos 3 fármacos que incluyan dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) asociados a un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINAN), un IP potenciado con ritonavir, o un inhibidor de la integrasa⁸⁸. Por lo tanto actualmente los ITIAN son actualmente la base del TAR de inicio de la gran mayoría de pacientes con infección VIH naïve. Aunque TDF es un análogo de nucleótido se incluye a efectos prácticos en todas las guías dentro de los ITIAN.

En la elección de los análogos de nucleósidos se recomienda el uso de la combinaciones de TDF/FTC y ABC/3TC sobre las demás⁸⁸, tanto por su eficacia como por su mejor tolerancia y la simplicidad que supone su coformulación que permite administrarlos en un comprimido una vez al día. Así mismo, actualmente se recomienda sustituir en pacientes con TAR los ITIAN más tóxicos (Ejp. AZT, ddl, d4T) por estas combinaciones. La combinación TDF/FTC ha demostrado ser más eficaz y menos tóxica que AZT/3TC⁸⁹ o que d4T+ 3TC⁹⁰ (en todo caso coadministrados con EFV).

La recomendación de la combinación TDF/FTC sobre ABC/3TC se debe a varias razones, entre ellas al mejor perfil de seguridad de TDF/FTC en cuanto a reacciones idiosincrásicas (hepatotoxicidad, rash) y perfil cardiovascular (lipídico y riesgo de eventos cardiovasculares), ausencia de necesidad de estudio del HLA-B5701 previo al inicio del TAR, y mayor eficacia en pacientes con cargas virales séricas del VIH superiores a 100.000 copias/mL⁹¹ cuando se asocia a ITINAN o a atazanavir. No obstante, aunque la seguridad cardiovascular de abacavir estuvo sometida a debate por la presencia de estudios de cohortes que mostraron un mayor riesgo de infarto de miocardio comparado con TDF, la publicación de un metaanálisis de los ensayos clínicos con esta combinación descarta razonablemente que el uso de ABC/3TC genere un mayor riesgo cardiovascular⁴⁵. Dichas recomendaciones quedan reflejadas en la práctica clínica de nuestro entorno, alcanzando unas tasas de prescripción de TDF/FTC como base del TAR combinado en pacientes naïve en un 90% de los casos, frente al 10% de ABC/3TC⁹².

Por otra parte, la combinación TDF/FTC/EFV se ha mantenido durante muchos años como el tratamiento de referencia por su eficacia, simplicidad y perfil de coste-eficacia. No obstante un reciente ensayo clínico (Estudio SINGLE)⁹³, ha demostrado la superioridad de la combinación ABC/3TC/dolutegravir frente a TDF/FTC/EFV para alcanzar cargas virales menores de 50 copias/mL (y mayores niveles de linfocitos T CD4+ circulantes) a las 48 semanas tras inicio del TAR. Es de destacar que la diferencia entre ambos grupos vino determinada principalmente por un mayor número de interrupciones del TAR en el régimen con efavirenz (TDF/FTC/EFV). Queda por ver en los próximos años la repercusión de estos hallazgos en las recomendaciones de las guías clínicas del TAR de inicio para pacientes naïve.

Se han realizado varios ensayos clínicos con el fin de probar la seguridad del uso de regímenes con dos fármacos para el tratamiento inicial del paciente naïve libres de ITIANs, pero la evidencia aún es escasa y contradictoria, por lo que no se recomiendan en el momento actual⁹⁴⁻⁹⁸.

Si consideramos el análisis de costes y de coste/eficacia de las distintas pautas de TAR de inicio, las últimas recomendaciones de GESIDA de 2013 concluyen que la pauta más eficiente fue TDF/FTC/RPV, seguida de las otras pautas que contienen ITINAN⁸⁸.

Por todo ello, todas las guías clínicas recomiendan las combinaciones de dos ITIAN, y de forma mayoritaria la combinación TDF/FTC, como la base del TAR de inicio en pacientes naïve.

2.6. Efectos secundarios del TAR

Actualmente el inicio del TAR supone iniciar un tratamiento que se debe mantener de por vida. La suspensión programada del TAR se ha mostrado como una opción menos eficaz y menos segura, relacionándose con una mayor incidencia de morbilidad asociada¹³. A esto se le suma el hecho de que la esperanza de vida de los pacientes con infección VIH se aproxima a la de la población general⁶⁻⁹. Por todo ello, el conocimiento de los efectos secundarios (a corto y largo plazo) relacionados con el TAR se presenta como básico para el seguimiento y prevención de la morbilidad en este tipo de pacientes.

Los antirretrovirales actualmente utilizados tienen un perfil de toxicidad claramente mejor que los primeros antirretrovirales. No obstante la toxicidad derivada del TAR

es la principal causa de modificación del mismo en España (40% de casos), seguida por la simplificación (14%) y el fracaso o aparición de resistencias (13%)⁹².

En el grupo de los ITIAN la principal toxicidad es la relacionada con la aparición de toxicidad mitocondrial, con múltiples presentaciones clínicas, como son la acidosis láctica, esteatosis y fracaso hepático, así como lipodistrofia y alteraciones lipídicas⁹⁹. Su frecuencia y gravedad varía con los distintos fármacos de esta familia siendo mayor con el uso de análogos de la timidina (ZDV y d4T) y con los dideoxynucleósidos (ddI y ddC), lo que ha motivado que el uso de estos fármacos no se recomiende en el momento actual en ninguna pauta de inicio⁸⁷. Con los ITIAN más recientes estas alteraciones prácticamente han desaparecido.

La reacción de hipersensibilidad con abacavir (ABC) fue un problema hasta que se objetivó que su aparición está fuertemente asociada con la positividad del haplotipo HLA-B*5701¹⁰⁰ (presente en un 4-8% de los pacientes de raza blanca), siendo segura su administración en sujetos con HLA-B*5701 negativo⁸⁷. Algunos estudios observacionales han relacionado la utilización de ABC con un mayor riesgo de infarto de miocardio, pero esta asociación no se ha confirmado.

Respecto a la toxicidad relacionada con TDF, el principal interrogante es su posible relación con una mayor incidencia de daño renal (desarrollado más adelante en el apartado "Nefrotoxicidad por tenofovir") y en menor medida la disminución de la densidad mineral ósea que podría aumentar el riesgo de osteoporosis¹⁰¹.

En el grupo de los ITINAN, efavirenz (EFV) presenta en más de la mitad de los pacientes efectos adversos neuro-psiquiátricos, principalmente alteraciones del sueño, que habitualmente son leves y transitorias, pero que son una causa frecuente de interrupción o modificación del TAR¹⁰². En menor medida, EFV se asocia con la aparición de exantema cutáneo y toxicidad hepática¹⁰³. Otro ITINAN, nevirapina se asocia a la posible aparición de un cuadro de hipersensibilidad grave, con hepatotoxicidad, que aparece durante las primeras semanas de uso y es más frecuente en pacientes con cifras elevadas de linfocitos T CD4+. Más recientemente se ha comercializado un nuevo ITINAN, rilpivirina, que presenta una menor tasa de exantema y mejor tolerabilidad que EFV⁸⁷.

Los inhibidores de la proteasa, especialmente potenciados con ritonavir, tienen un peor perfil metabólico en relación a hiperlipidemia y a incremento de la resistencia insulínica, asociándose a un mayor riesgo cardiovascular⁴², y en el caso de lopinavir/ritonavir, a un mayor riesgo de infarto de miocardio⁴³. Así mismo su

actividad inhibidora del metabolismo hepático condiciona una elevada tasa de interacciones con otros fármacos.

Los inhibidores de la integrasa son un grupo de fármacos bien tolerados clínicamente y con un menor riesgo de interacciones con otros fármacos¹⁰⁴. Se ha descrito con raltegravir elevaciones de enzimas musculares que cursan de forma asintomática, que son más frecuentes en pacientes con enfermedad muscular previa¹⁰⁵. Elvitegravir se utiliza junto a un inhibidor enzimático (cobicistat) lo que favorece la posibilidad de interacciones medicamentosas. Además, cobicistat disminuye la secreción tubular de creatinina, incrementando sus niveles séricos. Por este motivo, el uso de elvitegravir se contraindica en pacientes con filtrado glomerular estimado inferior a 70 ml/min.

3. ALTERACIONES RENALES EN PACIENTES CON INFECCIÓN VIH

3.1. Introducción

La disminución de la incidencia y prevalencia de infecciones oportunistas, así como el aumento de la supervivencia en relación con la disponibilidad de TAR efectivo, han puesto de manifiesto la mayor prevalencia en esta población de otro tipo de complicaciones (eventos no-sida) como las enfermedades cardiovasculares, neurológicas y renales. Las complicaciones renales se han establecido en los últimos años como una posible causa de morbilidad en el paciente VIH^{36,48-50,106-112}.

Las enfermedades renales en estos pacientes se pueden dividir en las propiamente asociadas con la infección VIH, y las nefropatías comunes al resto de la población (típicamente asociadas a las alteraciones metabólicas y vasculares).

El paciente con infección VIH tiene mayor riesgo de enfermedad renal de diferentes orígenes: nefropatía asociada al VIH¹¹³⁻¹¹⁶, glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos^{117,118}, microangiopatía trombótica¹¹⁹⁻¹²¹, nefrotoxicidad por el TAR, nefropatía relacionada con la coinfección por virus de la hepatitis B o C^{122,123}.

La enfermedad renal directamente originada por el VIH ha sido clásicamente una entidad poco frecuente salvo en población de raza negra. Además, el uso del TAR combinado ha reducido su prevalencia, así como la de la microangiopatía trombótica, hasta convertirlas en entidades inusuales^{106,121}.

Al contrario que en la población no infectada por VIH, en el momento actual no se dispone de información suficiente sobre la repercusión de la enfermedad renal crónica en la morbilidad del paciente VIH. Aunque en la población no-VIH con enfermedad renal crónica el aumento de la morbilidad es principalmente a expensas de eventos cardiovasculares^{124,125}, hay datos que indican que en pacientes con infección por VIH dicha asociación podría no tener lugar en ausencia de hipertensión arterial o diabetes mellitus¹²⁶.

3.2. Epidemiología y clasificación

Las enfermedades renales son más frecuentes en pacientes con infección VIH que en la población general^{109,110}. La enfermedad renal se puede manifestar mediante un deterioro de la función (disminución del filtrado glomerular), o evidencia de daño renal (albuminuria, alteraciones en biopsia renal, sedimento alterado, etc). En

cuanto a su evolución cronológica, podemos clasificar la enfermedad renal en aguda o crónica. Para hablar de enfermedad renal crónica debe existir un deterioro de la función renal o daño renal durante al menos 3 meses¹²⁷. En el caso de la aguda, tiene que instaurarse en un periodo inferior a 3 meses.

El riesgo de daño renal agudo (DRA) o enfermedad renal crónica (ERC), es mayor en pacientes infectados por VIH que en la población general^{49,50}. En ambas situaciones se produce un aumento de la mortalidad independientemente de la instauración de TAR eficaz^{48-50,128}. El uso del TAR ha supuesto una reducción de la incidencia de ERC, si bien esto no se ha traducido por el momento en una reducción de la prevalencia de DRA ni ERC^{106,108,128}. Esta estabilidad en la prevalencia, puede deberse en gran medida a la mayor longevidad del paciente con infección VIH con el consecuente aumento de alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular, propios de edades más avanzadas y del propio TAR¹²⁹⁻¹³². Las causas más habituales de DRA y ERC quedan recogidas en las Tablas 3.2.1 y 3.2.2.

Tabla 3.2.1 Causas de fracaso renal agudo en paciente con infección VIH

1. Fracaso renal agudo prerrenal y funcional secundario a enfermedades intercurrentes o fármacos (39%)
2. Fracaso renal agudo parenquimatoso o vascular
 - 2.1 Enfermedades renales intrínsecas
 - Necrosis tubular aguda como consecuencia de un FRA prerrenal o funcional sostenido (37%)
 - Microangiopatía trombótica/Hipertensión arterial maligna
 - Procesos glomerulares agudos, incluyendo la nefropatía asociada al VIH (NAVIH)
 - Relacionadas con fármacos (antimicrobianos, incluyendo antirretrovirales, y AINE) o contrastes
 - Nefropatías tubulares e intersticiales y cristaluria por fármacos (10%) Rabdomiolisis
 - 2.2. Infiltración intersticial en procesos infecciosos (tuberculosis, hongos, virus)
 - 2.3. Infiltración tumoral renal (linfomas, mieloma)
3. Fracaso renal agudo postrenal u obstructivo
 - Compresión del tracto urinario por tumores retroperitoneales o adenopatías (sobre todo linfomas y Sarcoma de Kaposi)
 - Fibrosis retroperitoneal

FRA, fracaso renal agudo; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA-2, antagonistas de los receptores de la angiotensina-2; AINES, antiinflamatorios no esteroideos.

Daño renal agudo (DRA)

Se define como la pérdida abrupta de función renal que deriva en la retención de urea y productos del metabolismo nitrogenado, así como en la alteración de la regulación del volumen extracelular y electrolitos. Actualmente no hay consenso

sobre los parámetros cuantitativos que definen el DRA. La KDIGO (Kidney Disease - Improving Global Outcomes) propuso en 2012 unos criterios cuantitativos para definir el DRA: incremento de la creatinina sérica respecto a la basal $\geq 0,3$ mg/dL en menos de 48h o $\geq 50\%$ en menos de 7 días, u oliguria menor de $0,5\text{mL/Kg}/24\text{ h}$ ¹³³. Estos criterios requieren haber optimizado la reposición hídrica del paciente y haber descartado patología obstructiva.

Su incidencia se aproxima al 6% anual^{110,111}, y triplica la observada en población no infectada¹¹⁰. Las causas más frecuentes son la necrosis tubular aguda secundaria a enfermedades intercurrentes y nefrotoxicidad por fármacos o contrastes yodados. Los predictores de desarrollo de DRA además de los propios de la población general, son la presencia de inmunodepresión (linfocitos $\text{CD4}^+ < 200\text{ céls/mm}^3$), carga viral del VIH elevada (> 100.000 copias/mL), diagnóstico previo de sida, y exposición a TAR nefrotóxico¹¹¹.

Tabla 3.2.2 Principales causas de enfermedad renal crónica en pacientes con infección por el VIH

1. Enfermedades renales intrínsecas
<ul style="list-style-type: none"> • Nefropatía asociada al VIH (NAVIH), glomerulonefritis membranoproliferativa glomerulonefritis membranosa, nefropatía IgA. • Nefropatía diabética. • Nefropatía hipertensiva.
2. Relacionadas con fármacos (antimicrobianos, antirretrovirales, AINE)
3. Nefropatías tubulares e intersticiales

AINE, antiinflamatorios no esteroideos.

Enfermedad renal crónica (ERC)

Se define por la presencia de daño renal o deterioro de la función renal durante al menos 3 meses¹²⁷. El daño renal generalmente se establece por la presencia de albuminuria, y en menor medida por alteraciones del sedimento, biopsia renal, alteraciones radiológicas renales, etc. La presencia de ERC se define por un FG estimado $< 60\text{mL/min}/1,73\text{m}^2$ (ver más adelante "Estudio de la enfermedad renal en paciente VIH")¹²⁷. La presencia de progresión de la ERC se define por descensos del FG superiores a $5\text{ mL/min}/1,73\text{m}^2/\text{año}$ y/o por progresión en severidad del estadio de ERC¹²⁷.

La prevalencia de ERC en pacientes infectados por el VIH es del 5 - 13% (7,6% en nuestro medio)⁴⁸⁻⁵¹, pero ésta cifra se elevaría al 30% considerando la presencia de daño renal medido en forma de proteinuria^{108,134}. La ERC puede pasar desapercibida

con facilidad, especialmente en pacientes con aclaramiento de creatinina > 60mL/min.

Son factores de riesgo para el desarrollo de ERC en pacientes infectados por el VIH la inmunodepresión avanzada (linfocitos $CD4^+ < 200$ céls/mm³), carga viral elevada (> 100.000 copias/mL), raza negra, diagnóstico previo de sida, y la exposición a TDF o indinavir^{49-50,108,134,135}. La infección crónica por el VHC es también un factor de riesgo independiente²⁷ y puede acelerar la progresión a la insuficiencia renal^{4,6,22}.

La tendencia actual se dirige a considerar el DRA y la ERC como dos síndromes interconectados¹³⁶. De esta forma el DRA se relaciona con la progresión a ERC, pero de forma independiente también puede favorecer la aparición de ERC al margen del tipo de causa subyacente. Por su parte, los pacientes con ERC tienen una mayor incidencia de DRA (hasta 10 veces más) y más graves.

3.3. Estudio de la enfermedad renal en paciente VIH

Tanto las guías nacionales de GESIDA¹³⁷, como las europeas⁸⁶ y americanas¹³⁸ recomiendan el estudio periódico de la función y del daño renal en los pacientes con infección por VIH en intervalos no superiores a 6 - 12 meses.

Estudio de la función renal

La tasa de FG es el parámetro que mejor refleja la función renal global, y su deterioro es la característica principal de la enfermedad renal progresiva¹³⁹. La cuantificación directa del FG no es factible en la práctica clínica, por lo que se utilizan diversas aproximaciones.

La determinación de creatinina plasmática es un parámetro que se relaciona con la tasa de filtrado glomerular de forma inversamente proporcional. La creatinina deriva del metabolismo músculo-esquelético de la creatina y de la ingesta de carne en la dieta, liberándose a la circulación sanguínea de una forma constante a lo largo del día. Se filtra sin restricción en el glomérulo renal y no se reabsorbe ni se metaboliza por el riñón, lo que la convierte en un parámetro de elección para estimar el filtrado glomerular. No obstante, un 10 - 40% de la creatinina urinaria deriva de la secreción tubular¹⁴⁰. Por todo ello los niveles de creatinina sérica dependen de múltiples factores (masa muscular, sexo, dieta, secreción tubular,...) que la

convierten en un estimador poco preciso per sé del FG. Se ha utilizado por ello la determinación del aclaramiento de creatinina (Ccr) pero esta aproximación presenta algunos inconvenientes, además de la dependencia de la creatinina de los factores previamente expuestos, como la necesidad de recolección de orina durante 24 horas y la imprecisión derivada de la mecánica de recogida.

La fórmula de Cockcroft-Gault (CG) permite estimar el Ccr evitando los inconvenientes de la recogida de orina, pero mantiene las desventajas del uso del Ccr como estimador del FG, así como la ausencia de corrección de la misma con la superficie corporal. Por otra parte la fórmula de CG no está validada con los métodos actuales de determinación de creatinina sérica, por lo que su uso no se recomienda¹³⁷. No obstante, la FDA ("Food and Drug Administration") en Estados Unidos ha utilizado el Ccr estimado mediante CG como referencia para el ajuste de dosis de fármacos, motivo por el cual ha sido la ecuación más empleada como criterio de inclusión o exclusión en ensayos clínicos.

En los últimos años se han desarrollado nuevas fórmulas que estiman directamente el FG de una forma más precisa (FG estimado, FGE), utilizando la sencillez de la determinación de creatinina plasmática junto con otros parámetros fácilmente disponibles en la clínica como características individuales del paciente (edad, sexo, peso,...) que permiten entre otros, el ajuste en función de la superficie corporal^{128,141}. Estas ecuaciones han sido validadas en la población general. El primero en generalizar su uso fue el MDRD, calculable utilizando el valor de creatinina plasmática junto con la edad, el sexo, y la raza (MDRD-4) solas o junto a los valores de urea y albúmina en sangre (MDRD-6). Esta estimación, ampliamente utilizada, tiene como principal limitación la mala correlación con el FG con cifras superiores a $60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, por lo que los expertos recomiendan no cuantificar los valores por encima de esta cifra y reportarlos sencillamente como $\text{MDRD} > 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$. La correlación es sin embargo muy buena cuando el FG está por debajo de los $60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$. En varios estudios se ha mostrado como más precisa que la fórmula de Cockcroft-Gault en la estimación del FG, y se ha validado con los nuevos métodos de determinación de creatinina.

El CKD-EPI se describió por primera vez en 2009, y desde entonces hay varios estudios que muestran que es más precisa que el MDRD en la población general, y su estimación es más precisa para FG superiores a $60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, por lo que actualmente está reemplazando al MDRD¹⁴²⁻¹⁴⁵.

Recientemente se ha validado la ecuación de CKD-EPI en población VIH europea y norteamericana, y se ha objetivado que se correlaciona mejor con el FG que el MDRD^{146,147}. Esto convierte la ecuación de CKD-EPI en el estimador de FG de elección para pacientes infectados por el VIH, siendo en la actualidad la ecuación recomendada en las guías de práctica clínica nacionales e internacionales^{137,138}. No obstante, la ecuación de CKD-EPI se ha mostrado menos precisa a la hora de estimar el FG en valores por debajo de 60 mL/min/1,73m², a diferencia de la población general en la que las ecuaciones tienen mejor rendimiento en aclaramientos por debajo de dicha cifra^{146,148}.

De forma general, el punto de corte del FGE para definir ERC está en <60 mL/min/1,73m²¹⁴⁹. Por debajo de dichas cifras los pacientes tienen mayor riesgo de mortalidad global y cardiovascular, enfermedad renal terminal, DRA y progresión de ERC, comparado con un FGE ≥ 60 mL/min/1,73m², independientemente de la presencia de albuminuria^{127,150-152}. Además, se consideran criterios de progresión hacia ERC el descenso mantenido del FGE en > 5 mL/min/1,73m²/año y/o cambio a estadio más grave de ERC acompañado de un descenso en el FGE $> 25\%$ respecto al basal¹⁵³.

Estudio del daño renal

El estudio del daño renal se centra de forma general en la albuminuria dada su disponibilidad y sencillez. Fisiopatológicamente, la albuminuria es un marcador de aumento de la permeabilidad glomerular a macromoléculas¹⁵⁴. La estimación de albuminuria de mayor rentabilidad es la determinación del cociente albúmina (mg/dL)/creatinina (g/dL) en orina de micción única¹⁵⁵. Se trata de una determinación sencilla y precisa que se correlaciona con la albuminuria y proteinuria de 24h¹⁵⁶, evitando los problemas asociados con la recogida de orina durante 24 horas. De forma general se consideran normales valores < 30 mg/g¹³³. Por encima de dicha cifra los pacientes tienen mayor riesgo de mortalidad global y cardiovascular, enfermedad renal terminal, DRA y progresión de ERC, comparado con un cociente ≤ 30 mg/g, independientemente del FGE^{134,150-153}.

Esta determinación ha sido menos estudiada en pacientes con infección VIH que en la población general, pero ha mostrado ser también un factor predictor de evolución a proteinuria¹⁵⁷, así como de aparición de eventos cardiovasculares¹⁵⁸.

Por último, ante una proteinuria es importante orientar el origen de la misma (glomerular Vs tubular) por sus implicaciones diagnósticas sobre las distintas etiologías de enfermedad renal. En este sentido resulta de ayuda la estimación del cociente albúmina/proteínas totales en orina de micción única. Se ha observado que valores por debajo de 0,4 sugieren etiología tubular, mientras que valores superiores sugieren un origen glomerular¹⁵⁹. Esta estimación se ha estudiado también en la población VIH, discriminando adecuadamente el origen de la proteinuria. En estos pacientes, valores por debajo de 0,4 (sugestivos de origen tubular), se correlacionan con mayor excreción de fósforo urinario y con el uso de TDF e inhibidores de la proteasa¹⁶⁰. Por todo ello, esa valoración podría ser de ayuda para distinguir los casos de nefrotoxicidad asociada al TAR (más propios de proteinuria tubular), de los casos debidos a otras patologías como diabetes mellitus e hipertensión (más propios de la proteinuria glomerular).

4. NEFROTOXICIDAD RELACIONADA CON EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL Y TDF

4.1. Nefropatía por fármacos en el paciente con infección VIH

Los fármacos utilizados actualmente en el tratamiento de la infección VIH tienen un perfil de seguridad que ha mejorado de forma importante si lo comparamos con los antirretrovirales de primera generación. No obstante, en un estudio realizado en la cohorte española CoRis se objetivó que un 40% de las modificaciones del TAR se deben a toxicidad derivada de los fármacos⁹².

En cuanto a la toxicidad renal, los pacientes con infección VIH tienen riesgo de nefrotoxicidad por fármacos del propio TAR, o por fármacos utilizados en el tratamiento de las infecciones oportunistas o la coinfección por virus hepatotropos. Algunos de los fármacos más comúnmente relacionados son:

- Tenofovir: a pesar de tener un perfil de seguridad aceptable, son varios los artículos que relacionan el fármaco con la aparición de fracaso renal agudo, enfermedad renal crónica y/o disfunción tubular (siendo más rara su forma más severa en forma de Sd. de Fanconi). De hecho es el antirretroviral del que hay más trabajos que indican su posible relación con la aparición de toxicidad renal, siendo ésta un motivo común de cambio en la prescripción del fármaco. En los siguientes apartados se revisará con más detalle su papel fisiopatológico y la evidencia publicada a este respecto.
- Indinavir^{161,162} y atazanavir¹⁶³⁻¹⁶⁵: pertenecen a la familia de los inhibidores de la proteasa y pueden provocar cristaluria y fracaso renal agudo por depósito de cristales y/o nefrolitiasis.
- Otros: antivirales usados en el tratamiento de las infecciones por herpes simple o citomegalovirus (Aciclovir, foscarnet y cidofovir), fármacos contra *Pneumocystis jiroveci* (cotrimoxazol, pentamidina).

De forma general los mecanismos de toxicidad renal mediada por fármacos antirretrovirales se basa en alteraciones de las funciones de las proteínas transportadoras de cationes a nivel del túbulo contorneado proximal (ejp. TDF), toxicidad mitocondrial (ejp. d4T), precipitación de cristales a nivel tubular (ejp. ATV) y daño vascular.

En la cohorte europea D:A:D se siguieron a 22.603 pacientes con infección VIH y FGE ≥ 90 mL/min desde Enero 2004 durante una mediana de seguimiento de 4,5 años¹⁶⁶.

En el 2,1% de los participantes el FGE descendió por debajo de 70 mL/min, y en 0,6% apareció enfermedad renal crónica con FGE \leq 60 mL/min. El uso de TDF o ATV/r fueron predictores independientes de descenso del FGE por debajo de 70 mL/min, aunque no de aparición de enfermedad renal crónica. Sólo LPV/r se relacionó con la aparición de cualquiera de los dos eventos.

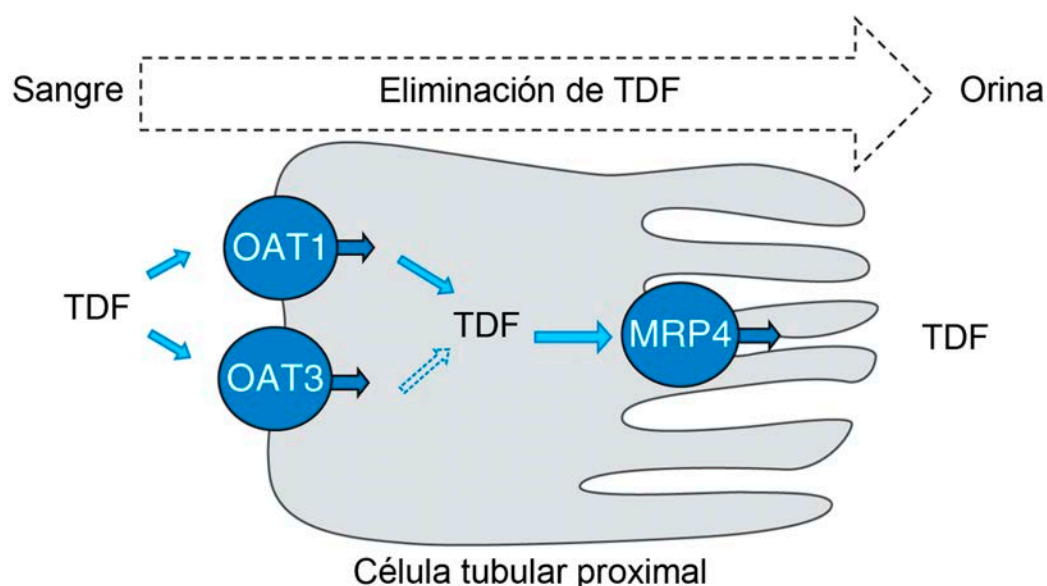
Es de destacar la aparición reciente de tratamientos antirretrovirales que modifican los niveles séricos de creatinina por un mecanismo distinto al de la disminución del filtrado glomerular. Tal es el caso de dolutegravir^{93,167-169}, cobicistat^{170,171} y rilpivirina¹⁷²⁻¹⁷³. El mecanismo implicado parece ser la modificación en la secreción tubular de creatinina mediada por la inhibición de ciertas proteínas como el transportador renal orgánico de cationes 2^{169,171}. Estas modificaciones suelen ser leves (0,12 - 0,15mg/dL), aparecen en las primeras 2-4 semanas tras inicio del tratamiento (momento a partir del cual permanecen estables), y no se acompañan de marcadores de daño renal ni de mayor riesgo de enfermedad renal.

4.2. Fisiopatología de la nefrotoxicidad por tenofovir

Tenofovir es excretado principalmente a nivel renal mediante un sistema de filtración glomerular y por secreción tubular activa, excretándose aproximadamente un 60-70% de la dosis en forma inalterada tras su administración intravenosa¹⁷⁴.

En cuanto a la eliminación tubular, tenofovir pasa de la circulación sanguínea a la porción intracelular de las células tubulares a través de la membrana basolateral (Figura 1.7). Este proceso es mediado por proteínas transportadoras de aniones orgánicos (OATs), principalmente OAT1 y en menor medida OAT3^{175,176}. Una vez dentro de la célula tubular, es secretado mediante un proceso activo en que participan proteínas de transporte como son la "*multidrug resistant protein-4*" (MRP4) y "*multidrug resistant protein-2*" (MRP2), codificadas por los genes ABCC4 y ABCC2 respectivamente¹⁷⁷⁻¹⁸¹. La primera evidencia de asociación entre tubulopatía proximal y el haplotipo en el gen ABCC2 se remonta al año 2006¹⁸², y posteriormente se han reportado distintas asociaciones entre polimorfismos en estas proteínas transportadoras y la aparición de tubulopatía asociada con el uso de TDF¹⁸³. El acúmulo de TDF en el túbulo proximal podría verse favorecido por algunos de dichos polimorfismos, con la consiguiente toxicidad intracelular. La utilidad clínica de su estudio previo al inicio o durante el tratamiento con TDF no está establecida.

Figura 1.7. Mecanismo propuesto para la eliminación de TDF en el túbulo proximal.



Modificado de: Rodríguez-Novoa S, Álvarez E, Labarga P, Soriano V. Renal toxicity associated with tenofovir use. Expert Opin. Drug Saf. (2010) 9(4).

Didanosina (ddI) es también sustrato de los OAT, y está establecido el mayor riesgo de toxicidad renal al asociar ddI y TDF (ver más adelante: "Factores de riesgo para la aparición de nefrotoxicidad por TDF"). Así mismo, se ha relacionado el uso concomitante de inhibidores de la proteasa potenciados con mayor riesgo de nefrotoxicidad por TDF. Esto podría tener su base fisiopatológica en que ritonavir es sustrato de MRP2¹⁸⁴, y aunque no está claro que TDF se excrete mediante MRP2, se ha observado que ritonavir disminuye el aclaramiento renal de TDF¹⁷⁶.

Los mecanismos por los que tenofovir podría producir nefrotoxicidad no están claramente establecidos. Se han propuesto dos mecanismos posibles. El primero sería mediado por toxicidad mitocondrial, aunque su capacidad para interferir con la función mitocondrial parece baja¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ pues es un inhibidor más débil de la ADN polimerasa gamma que la mayoría de los demás ITIAN trifosfatos¹⁸⁶, lo que se traduce en una menor capacidad para inhibir la síntesis de ADN mitocondrial. Sin embargo, los experimentos en animales muestran que la toxicidad mitocondrial es el mecanismo principal de daño tubular mediado por tenofovir¹⁸⁸⁻¹⁸⁹.

Un segundo mecanismo sería la alteración del funcionamiento habitual de las células tubulares a nivel de las proteínas transportadoras, habiendo poca evidencia de la interacción de los ITIAN y dichas proteínas¹⁷⁸. Una hipótesis sería la competencia de los ITIAN con dichas proteínas, con la consiguiente disminución de la eliminación de

TDF y un aumento de su toxicidad renal. TDF podría realizar una inhibición de las MRPs dependiente de la concentración¹⁹⁰. Por otra parte, TDF en modelos animales podría producir una reducción de la expresión de genes codificadores de proteínas tubulares transportadoras de varios compuestos, con la posible acumulación de productos tóxicos a nivel renal¹⁹¹.

Respecto a la relevancia de los niveles plasmáticos de TDF en la aparición de tubulopatía la evidencia es escasa. Hay trabajos que muestran niveles plasmáticos superiores a los esperados por estudios previos de farmacocinética¹⁹², en pacientes con tubulopatía¹⁹³. Esto sugiere una asociación entre los niveles plasmáticos de TDF y la aparición de tubulopatía, aunque implicación causativa permanece indeterminada.

4.3. Epidemiología de la nefrotoxicidad por tenofovir

TDF comparte una estructura molecular similar a adefovir y cidofovir, y ambos están relacionados con nefrotoxicidad e hipofosfatemia clínicamente relevantes. De esta similitud molecular nació la preocupación de que también se compartiesen algunos efectos secundarios. Tras la aprobación de TDF por las agencias reguladoras en el año 2000, se realizó un estudio de cohortes post-comercialización con más de 10.000 pacientes que avalaba un adecuado perfil de seguridad en la práctica clínica¹⁹⁴. En dicho estudio se objetivaron incrementos de creatinina $\geq 0,5$ ó 2 mg/dL en 2,2% y 0,6% de los pacientes, siendo estos los efectos adversos serios más frecuentes.

No obstante desde el primer caso de nefropatía asociada a TDF descrito en 2002¹⁹⁵, son múltiples los casos clínicos y estudios de cohortes que hacen referencia a la asociación de TDF con la aparición de disfunción tubular (incluso en forma de Sd. de Fanconi¹⁹⁶) con o sin deterioro del filtrado glomerular¹⁹⁷. Dichos artículos presentan distintos grados de evidencia, desde casos clínicos aislados, hasta estudios observacionales que describen el perfil de seguridad de tenofovir en diversas poblaciones y artículos que comparan tenofovir con otros antirretrovirales.

Como consecuencia de todo lo previo, en la práctica clínica el descenso del FGE, especialmente por debajo de 60-70 mL/min sigue siendo uno de los motivos principales para sustituir TDF por otro antirretroviral¹⁶⁶, aunque en ficha técnica se recomienda considerar su suspensión en presencia de disminución del FGE a menos de 50 mL/min/ $1,73\text{m}^2$ o niveles de fosfato sérico menores de $1,0 \text{ mg/dL}$ ¹⁷⁴.

Recientemente, las guías norteamericanas recomiendan suspender TDF en presencia de un FGE $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ y con un descenso $> 25\%$ respecto al basal,

especialmente en presencia de signos de afectación tubular¹³⁸. No hay evidencia sobre la seguridad de mantener TDF en presencia de un FGE conservado pero con signos de disfunción tubular proximal. Por su parte, las recomendaciones del documento de consenso de Gesida de 2014¹³⁷, son menos específicas y no recomiendan iniciar TDF en presencia de FGE < 50mL/min/1,73m², y en aquellos pacientes que se encuentren ya en tratamiento, recomiendan no emplear TDF si se produce un deterioro de función de función renal directamente relacionado con TDF o si se produce un trastorno renal agudo.

Comparado con otros fármacos antirretrovirales en estudios experimentales como ensayos clínicos^{89,90,198} y en algunos estudios post-comercialización^{194,199}, tenofovir o bien no ha mostrado variaciones significativas del FGE, o ha mostrado una variación leve del FGE de repercusión clínica no relevante. Sin embargo, en otros estudios, especialmente de cohortes observacionales, los resultados son más heterogéneos. En este grupo de estudios, tenofovir se ha visto asociado con un descenso mayor del FGE comparado con otros antirretrovirales, o sencillamente con descensos mínimos del FGE (7 - 10 mL/min/año) de relevancia clínica cuestionable^{135,200-202}. La posible influencia de factores de confusión (hipertensión arterial, diabetes mellitus, diagnóstico previo de sida, nadir CD4 más bajos,...) hace que estos estudios observacionales de cohortes sean de difícil interpretación.

En un meta-análisis publicado en 2010 que incluyó 17 estudios que comparaban pautas de TAR con TDF frente a otra pauta sin TDF (ensayos clínicos aleatorizados y estudios de cohortes prospectivos), se observó una reducción del Ccr (calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault) y una mayor incidencia de fracaso renal agudo²⁰³. La reducción del Ccr se cuantificó en 3,92mL/min ([2,13 - 5,70 mL/min]; p < 0,05) y el mayor riesgo de fracaso renal agudo en 0,7% ([0,2 - 1,2%]; p < 0,05). Los autores concluyeron que aunque se produjeron diferencias estadísticamente significativas entre grupos, la magnitud del efecto y su relevancia clínica serían modestas. Por otra parte no se detectó un mayor riesgo de proteinuria ni hipofosfatemia en los grupos que recibieron TDF. La mayoría de los ensayos clínicos analizados se realizaron en sujetos relativamente sanos, jóvenes, sin enfermedades concomitantes y con periodos de seguimiento de entre 2 y 3 años.

Si a dichos estudios añadimos los ensayos clínicos y estudios comparativos realizados con TDF en los últimos años obtenemos la tabla 4.3.1. El análisis de las variables registradas de dichos estudios se encuentra en la tabla 4.3.2. En cuanto al tiempo de seguimiento, en estos estudios se ha realizado una mediana de seguimiento de 60

semanas, oscilando dicho seguimiento entre 24 y 312 semanas (media 92,48; σ 66,7). Por otra parte la media de FGE por debajo de la cual se excluyeron pacientes en la inclusión de los estudios fue de 60 mL/min. En cuanto a las características basales inmunoviroológicas de los pacientes incluidos, la media de linfocitos T CD4⁺ basales fue de 347 céls/mL y la carga viral media basal de 3,86 Log. La media de FGE basal (estimado en la mayoría de estudios mediante la ecuación de Cockcroft-Gault) fue de 109mL/min. La media de variación del FGE bajo tratamiento con TDF comparado con la ausencia de TDF en el tratamiento al finalizar dichos estudios fue de -4,42mL/min (descenso del FGE respecto al basal). Los límites en que se produjo dicha variación, oscilaron entre -31,35mL/min y +10,74mL/min.

Cabe destacar la aparición en los últimos años de estudios realizados con TDF como profilaxis pre-exposición en sujetos sanos (tabla 4.3.3), tanto en el ámbito de las relaciones homosexuales como heterosexuales y usuarios de drogas por vía parenteral, así como en parejas serodiscordantes²⁰⁴⁻²⁰⁹. Son todos ensayos clínicos aleatorizados en los que se comparó TDF (o TDF/FTC) con placebo, y tras una mediana de seguimiento de 78 semanas en ninguno de ellos se objetivó mayor frecuencia de deterioro del FGE o enfermedad renal en el grupo asignado a TDF. Si bien, en el estudio de Grant et al²⁰⁹, se observó una tendencia hacia una mayor incidencia de elevación de creatinina en el grupo TDF ($p = 0,08$) que requirió la suspensión del fármaco en 7 sujetos (frente a 3 en grupo placebo por el mismo motivo). En la mayoría de sujetos se recuperó la creatinina previa en las 4 - 12 semanas siguientes a la suspensión del tratamiento.

Aunque los estudios de seguridad renal de tenofovir y los parámetro monitorizados en los ensayos clínicos se centran en el FGE, hay varios artículos que apuntan a la tubulopatía como daño renal principal y en algunos casos inicial, con o sin deterioro del FGE¹⁹⁷. Utilizando la hipofosfatemia como variable subrogada de tubulopatía, hay estudios que muestran una incidencia similar a otros antirretrovirales^{90,198,210}, mientras que otros muestran una mayor incidencia²¹¹.

En estudios observacionales retrospectivos la evidencia de asociación con insuficiencia renal es menos consistente y de escasa magnitud^{194,212,213}. En varios de estos estudios además se observó que la aparición de nefrotoxicidad se asociaba con la existencia de comorbilidades e infección VIH avanzada. Una de sus limitaciones principales al margen de las metodológicas, es el escaso tiempo de seguimiento (13 - 20 meses).

Una nueva formulación de tenofovir, su profármaco tenofovir alafenamida fumarato (TAF), se encuentra en estudio, y ya en el estudio aleatorizado en fase II a 48 semanas se detecta una menor variación de la creatinina sérica y de proteinuria tubular que con TDF a igualdad de eficacia virológica²¹⁴. Dicha ventaja se le atribuye a que in vitro TAF no interacciona con los transportadores tubulares OAT1 u OAT3, y no ha mostrado citotoxicidad mediada por dichas proteínas²¹⁵. Por lo que cabría esperar un menor acúmulo en el túbulo proximal mediado por las proteínas OAT que clínicamente podría reflejarse como una menor toxicidad renal.

Tabla 4. 3. 1 Principales estudios prospectivos comparativos con TDF

Estudio y año	Tipo de estudio	TAR naive	TAR estudiado	TAR comparado	TAR asociado	Criterio exclusión FGE	Muestra	Seguimiento (semanas)	Edad ^g	Varones (%)	Raza negra (%)	FGE basal (CG) ^g	CV basal (log) ^g	CD4 ⁺ basal ^g	CD4 ⁺ basal >200 (%)
SINGLE, 2013 ⁹³	ECA	Si	TDF/FTC/EFV	ABC/3TC/DTG	-	< 50	833	48	35 ^f	84	24	-	4,68 ^f	338 ^f	86
Campbell et al, 2012 ²¹⁶	ECA	Si	TDF/FTC/EFV	EFV+3TC-ZDV	-	< 60	1045	184	-	53	50	-	-	< 300	-
Sax et al, 2009 ⁹¹	ECA	Si	TDF/FTC	ABC/3TC	IP o ITIN	< 60	797	60 ^f	39 ^f	85	26	-	5,0 ^f	145 ^f	40
Campbell et al, 2009 ²¹⁷	Reg	Mixto	TDF	TAR sin TDF	Cualquier TAR	-	3439	104	38	72	39	-	-	-	-
De Jesus et al, 2009 ²¹⁸	ECA	No	TDF/FTC/EFV	Cualquier TAR ^d	No	< 60	306	48	43 ^f	88	29	-	-	516 ^f	91
Guaraldi et al, 2009 ²¹⁹	CP	No	TDF+X	TAR sin TDF	Cualquier TAR	≤ 60 y ≥ 90	99	48	45	59	0	MDRD 78	2,4	561	-
Kinai et al, 2009 ²²⁰	CP	No	TDF+X	TAR sin TDF	Cualquier TAR	< 80	63	96	34 ^f	100	-	135 ^f	2,5 ^f	321 ^f	-
Martinez et al, 2009 ²²¹	ECA	No	TDF/FTC	ABC/3TC	IP/ITINAN	Cr > 2mg/dL	335	48	43 ^f	78	-	100 ^f	-	514 ^f	-
Smith et al, 2009 ²²²	ECA	Si	TDF/FTC	ABC/3TC	LPV/r o ITIN	< 50	694	96	38 ^f	82	36	101 ^f	4,8 ^f	203 ^f	50
Arribas et al, 2008 ⁸⁹	ECA	Si	TDF/FTC	ZDV+TC	EFV	≤ 50	517	144	37 ^f	86	13	121 ^f	5,0 ^f	237 ^f	42
Goicoechea et al, 2008 ²⁰¹	CP ^a	No	TDF+IP/r	TAR sin TDF	Cualquier TAR	-	146	48	40	80	14	106	5,2	197	-
Fux et al, 2007 ²²³	CP	Mixto	TDF	TAR sin TDF	Cualquier TAR	-	1078	86 ^f	40	69	-	103 ^f	4,8 ^f	216 ^f	44
Young et al, 2007 ²²⁴	CP	No	TDF	TAR sin TDF	Cualquier TAR	< 50	1114	44 ^f	42 ^f	82	25	107 ^f	3,3	418	-
Moyle et al, 2006 ²²⁵	ECA	No	TDF	ABC	Cualquier TAR (sin d4T/ZDV)	Cr > 1,25 x LSN	105	48	43 ^f	90 ^f	16 ^h	-	-	504 ^f	-
Winston et al, 2006 ²²⁶	CP	No	TDF	TAR sin TDF	Cualquier TAR	-	948	121	45	96	-	112	2,4	433	-
Gallant et al, 2005 ¹³⁵	CP	Mixto	TDF	TAR sin TDF	Cualquier TAR	-	658	46	38	72	74	117 ^f	4,1 ^f	217 ^f	-
Gallant et al, 2004 ⁹⁰	ECA	Si	TDF	D4T	3TC, EFV o NVP	< 60	600	144	36	75	19	124	4,9	280	39
Squires et al, 2003 ²²⁷	ECA	No	TDF	Placebo	Cualquier TAR ^d	< 60	552	24	42	85	17	-	3,4	428	-
Schooley et al, 2002 ²²⁸	ECA	No	TDF (75, 150, 300mg qd)	Placebo	Cualquier TAR	-	189	48	42	92	-	Cr 0,64	3,7	374	-
Barditch-Crovo et al, 2001 ¹⁹²	ECA	No	TDF (75/150/300/600mgqd)	Placebo	Ninguno	< 60	49	-	39	84	47	-	4,5	338 ^f	-

CP, estudio de cohortes prospectivo; CP^a, CP anidado en un ECA; ECA, ensayo clínico aleatorizado; LSN, límite superior de la normalidad; Reg, registro; tto, tratamiento.

^d cualquier TAR, sin restricciones (puede contener TDF); ^f mediana; ^g edades medias a menos que se indique lo contrario; ^h participantes de raza no caucásica; Np no procede; TDF indica la dosis estándar de 300mg qd.

Tabla 4.3.2. Resultados renales de estudios prospectivos que comparan TARV con TDF y TARV sin TDF

Estudio y año	Tipo	TARV naíve	Total	Variación media FGE CG ¹	VarInf	VarMax
Sax et al, 2009 ⁹¹	ECA	Si	797	4	-11	16
De Jesus et al, 2009 ²¹⁸	ECA	No	300	-0,6	-1,71	0,51
Kinai et al, 2009 ²²⁰	CP	No	63	-17,00	-31,35	-2,65
Martinez et al, 2009 ²⁵¹	ECA	No	333	-0,70	-2,73	1,33
Smith et al, 2009 ²²²	ECA	Si	600	-3,00	-9,00	3,06
Arribas et al, 2008 ⁸⁹	ECA	Si	458	-3,00	-6,77	0,77
Golcochea et al, 2008 ²⁰¹ ITINN	CP ^a	No	62	-0,22	-11,18	10,74
Golcochea et al, 2008 ²⁰¹ IP/r	CP ^a	No	84	-7,88	-18,66	2,90
Fux et al, 2007 ²²³ Naíve	CP	Mixto	569	-8,20	-13,13	-3,27
Fux et al, 2007 ²²³	CP	Mixto	284	-4,9	-8,58	-1,22
Young et al, 2007 ²²⁴	CP	No	736	-4,40	-6,97	-1,83
Winston et al, 2006 ²²⁶	CP	No	948	-6,33	-14,85	2,19
Gallant et al, 2005 ¹³⁵	CP	Mixto	658	-5,80	-8,70	-2,90
Gallant et al, 2004 ⁹⁰	ECA	Si	600	-5,00	-8,80	-1,20

Var inf (sup), límite inferior (superior) del intervalo de variación del FGE con una confianza del 95%.

¹ Variación del FGE utilizando ecuación de CG, para pacientes que recibieron TDF respecto a los que recibieron otro fármaco.

Fux et al, 2007²⁵³ daban 2 intervalos: -4,90 [-8,58, -1,22] muestra 284 y Fux et al, 2007²⁵³ N -8,20 [-13,13, -3,27] muestra 569;

Tabla 4.3.3. Estudios con TDF como profilaxis para la transmisión de la infección VIH.

Estudio y año	Estudio	TAR naíve	TAR estudiado	TAR comparado	TAR asociado	Criterio exclusión FGE	Muestra	Seguimiento	Edad ^a	Varones (%)	Raza negra (%)	FGE basal (CG) ^g	CV basal (log) ^g	CD4 ⁺ basal ^g	CD4 ⁺ basal >200
Choopanya et al, 2013 ²⁰⁴	ECA	Si ^a	TDF	Placebo	No	< 60	2413	208	32,4	80	-		np	np	np
Grohskopf et al, 2013 ²⁰⁵	ECA	Si ^a	TDF	Placebo	No	< 70	400	96	38 ^f	100	15		np	np	np
Van Damme et al, 2012 ²⁰⁶	ECA	Si ^a	TDF/FTC	Placebo	No	< 60	2120	60	23 ^f	0	100		np	np	np
Michael et al, 2012 ²⁰⁷	ECA	Si ^a	TDF/FTC	Placebo	No		1219	53 ^f		55	100		np	np	np
Baeten et al, 2012 ²⁰⁸	ECA	Si ^b	TDF+/- FTC	Placebo	No	< 60	4758	144	X	62	100	X	np	np	np
Grant et al, 2010 ²⁰⁹	ECA	Si ^a	TDF/FTC	Placebo	No	< 60	2499	58 ^f	X	100	8,6	X	np	np	np

a pacientes no infectados, TARV como profilaxis.

b profilaxis en parejas serodiscordantes.

4.4. Factores de riesgo para la aparición de nefrotoxicidad por TDF

Al margen de los factores de riesgo ya mencionados para la aparición de enfermedad renal crónica en pacientes con infección por el VIH, no hay marcadores específicos que predigan la aparición de nefrotoxicidad por TDF.

Los factores más comúnmente asociados con la inducción de nefrotoxicidad por TDF son la creatinina sérica basal superior a 0,5 mg/dL, edad avanzada, linfocitos T CD4⁺ bajos y el bajo peso corporal^{194,197,210,229}. Así mismo se ha relacionado con el uso concomitante de ciertos antirretrovirales¹⁹⁶, especialmente con inhibidores de la proteasa (lopinavir y atazanavir)^{201,202,230-232} y en menor medida de didanosina²²⁹.

La mayor toxicidad de TDF en el uso concomitante con didanosina puede deberse a la elevación de los niveles séricos de didanosina en un 28%, en parte por la inhibición de su catabolismo²³³, por disminuir su eliminación mediada por OAT1^{233,234} y/o por aumento de su toxicidad mitocondrial a nivel renal²³⁵. Actualmente no se recomienda la asociación de TDF con didanosina, tanto por este motivo como por asociarse con otros efectos secundarios (reducciones paradójicas del número de linfocitos T CD4⁺ o recuperación más lenta de los mismos^{233,236}, mayor incidencia de hiperglucemia²³⁷,...).

En el caso de los inhibidores de proteasa, en su uso concomitante con TDF parecen poder aumentar los niveles plasmáticos de TDF, así como aumentar su absorción intestinal, y disminuir su aclaramiento renal. No obstante, la revisión de varios ensayos clínicos en los que TDF se asoció con IPs no ha mostrado una mayor tasa de nefrotoxicidad tras un máximo de 96 semanas de seguimiento²³⁸, y los resultados son controvertidos en los estudios de cohortes^{135,166,201,239}. Por todo ello, en el momento actual no hay una recomendación establecida a este respecto.

Se ha descrito que la B2-microglobulinuria (como marcador precoz de tubulopatía) se asocia con una mayor reducción del FGE en pacientes tratados con TDF²²⁰.

Aunque hay evidencia de que ciertas mutaciones en las proteínas transportadoras que excretan TDF a nivel renal se asocian con la aparición de tubulopatía^{182,183}, no está claro el mecanismo por el que estas variantes pueden predisponer a la aparición de la misma y se requiere más evidencia para poder sacar conclusiones que orienten la práctica clínica²³⁹.

4.5. Reversibilidad de las alteraciones renales relacionadas con TDF

La resolución de las alteraciones renales atribuidas a TDF tras la retirada del mismo no está establecida. La mayoría de publicaciones se relacionan a casos de fracaso renal agudo y su reversibilidad en casos aislados, con resultados dispares y no concluyentes.

Los trabajos que estudian la reversibilidad del deterioro de función renal en pacientes que suspenden TDF por nefrotoxicidad se centran en pacientes varones^{132,240}, y han mostrado que sólo el 42% recuperaron su FGE basal tras una mediana de 13 meses de seguimiento. Pero estos estudios incluyen algunos pacientes que parten ya de una función renal deteriorada previo al inicio de TDF.

Los estudios que incluyen mayor número de pacientes son retrospectivos y descriptivos^{241,242}, y sus hallazgos sugieren que las alteraciones renales podrían ser irreversibles tras la retirada de TDF en torno a un 30% de los pacientes. En estos, el motivo de suspensión de TDF no queda especificado, pudiéndose tratar de motivos relacionados o no con el fármaco, así como por la presencia o no de toxicidad renal.

II. Justificación del estudio

Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) es una molécula que en el momento actual constituye la base fundamental de la mayoría de tratamientos para la infección VIH, tanto de pacientes naïve como de pacientes pre-tratados. Su eficacia y seguridad en el control de la replicación viral ha quedado claramente demostrada en múltiples ensayos clínicos.

Si bien su asociación con la aparición de toxicidad renal ha sido inconstante, en la práctica habitual son varios los pacientes en los que ante un deterioro de la función renal se retira TDF del tratamiento antirretroviral. Nuestra impresión clínica es que esta situación es más frecuente de lo observado en los ensayos clínicos en la práctica clínica habitual, y que tiene lugar con más frecuencia en el largo plazo con el paso de los años, situación que dada la naturaleza y objetivos de los ensayos clínicos podría pasarse por alto.

Dado que la evidencia de toxicidad renal en estudios observacionales prospectivos es escasa y en periodos de tiempo poco prolongados, creemos indicado la realización de un estudio de cohortes prospectivo con un grupo control para estimar la incidencia de enfermedad renal crónica atribuible a TDF en la práctica clínica diaria, así como evaluar los posibles factores de riesgo relacionados con su aparición. Este tipo de estudio también permitirá estudiar el patrón cronológico de la enfermedad renal crónica relacionada con el uso de TDF, así como su reversibilidad tras la retirada del mismo. Por último, en vistas a una aplicación práctica, se podrá estudiar la validez de la variación de parámetros renales estudiados como predictores precoces de aparición de enfermedad renal crónica relacionadas con el uso de TDF.

III. Hipótesis y objetivos del estudio

1. Estudiar la incidencia de deterioro de la función renal clínicamente relevante ($\text{FGE} < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$) relacionado con la introducción de TDF en el tratamiento de la infección VIH, comparado con otros TAR, partiendo de la hipótesis nula de que no hay diferencias entre el uso de TDF comparado con otros antirretrovirales.

En caso de encontrar diferencias:

2. Estudiar la presencia de factores clínicos o biológicos potencialmente relacionados con la aparición de deterioro de la función renal clínicamente relevante relacionada con el uso de TDF.
3. Estudiar el patrón cronológico de la incidencia del deterioro de la función renal clínicamente relevante relacionado con el uso de TDF.
4. Estudiar la evolución temporal de la función renal mediante el FGE en pacientes que reciben TDF como parte de su TAR, comparado con los pacientes cuyo TAR no incluye TDF.
5. Estudiar la presencia y grado de reversibilidad del deterioro de la función renal clínicamente relevante tras la suspensión de TDF, en aquellos pacientes que lo desarrollan.
6. Analizar la validez diagnóstica de la variación de los parámetros renales como pruebas de diagnóstico precoz para la aparición del deterioro de la función renal clínicamente relevante, en los pacientes que reciben TDF como parte de su TAR.

IV. Ámbito del estudio y selección de pacientes

1. ÁMBITO DEL ESTUDIO

Para la consecución de los objetivos descritos se diseñó un estudio observacional de cohortes prospectivo, basado en la exposición a TDF, y realizado con pacientes infectados por el VIH en seguimiento ambulatorio.

La selección de pacientes tuvo lugar en un único centro, que fue el Hospital Universitario Gregorio Marañón (Comunidad Autónoma de Madrid). Este hospital es un centro de tercer nivel, de referencia para el Área 1 (de las 11 Áreas Sanitarias de la Comunidad). Dicho Centro tiene una Unidad especializada en la atención a pacientes con infección VIH, sumando alrededor de 2.500 los pacientes que allí se atienden, y presenta una amplia y acreditada experiencia en el manejo y estudio de la infección VIH. La atención de los pacientes en consulta externa se realiza a través de 10 consultas semanales, cada una de ellas asignada a un médico específicamente y que es el encargado de seguir a su cohorte a lo largo del tiempo.

2. SELECCIÓN DE PACIENTES

Entre el 1 de Enero de 2002 y el 31 de Diciembre de 2005 se incluyeron 70 pacientes que iniciaron un TAR con TDF de los 2.200 pacientes que se hallaban en seguimiento en la Unidad durante el periodo de inclusión. Dicha selección de pacientes incluye todos los pacientes que iniciaron un TAR con TDF durante dicho periodo. Los pacientes incluidos en este estudio se eligieron de la cohorte de pacientes que atiende una de las diez consultas específicas de VIH del hospital. Los pacientes reclutados durante el periodo de inclusión fueron aquellos que realizaron algún cambio en la pareja de nucleósidos (pacientes pretratados) o que iniciaron su primer TAR durante el periodo de seguimiento (pacientes naive).

En el grupo control se incluyeron 59 pacientes de similar edad, sexo, creatinina sérica, peso y talla, pero que hubieran iniciado un TAR durante ese mismo periodo que no incluyera TDF.

Para poder incluir a los pacientes en el estudio los pacientes debían cumplir todos los criterios de inclusión.

3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- El criterio de iniciar TDF y el tipo de TAR quedaba a cargo de su médico responsable habitual, y éste era anterior a cualquier selección o procedimiento relacionado con el estudio.
- El TAR debía estar compuesto por 3 antirretrovirales: dos inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos y un tercer fármaco:
 - Inhibidor de proteasa sin potenciar.
 - Inhibidor de proteasa con ritonavir.
 - Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos.
 - Un tercer inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos.
- Pacientes naïve o pretratados que hubieran iniciado un TAR que incluyera TDF entre Enero 2002 y Octubre 2005.
- Creatinina sérica basal menor de 1,2 mg/dL y un filtrado glomerular estimado por MDRD superior a 60 mL/min.
- Al menos 2 visitas de seguimiento tras inicio del TAR con carga viral plasmática del VIH indetectable (< 50 copias/mL).
- Ausencia de insuficiencia hepática severa, definida por la presencia de cirrosis mediante biopsia, presencia de hipertensión portal ecográfica (vena porta > 13mm de diámetro) o hepatopatía conocida con episodios de descompensación relacionados con cirrosis (ascitis, encefalopatía, hemorragia digestiva alta varicosa).
- Ausencia de insuficiencia cardíaca, definida por diagnóstico clínico realizado por su médico habitual.

V. Método del estudio

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se diseñó el trabajo como un estudio de cohortes prospectivo en el que se agruparon los pacientes en base a la exposición a TDF. El objetivo del estudio fue estudiar la aparición de insuficiencia renal en pacientes con infección VIH en una situación de comorbilidades lo más próximo a la realidad de la práctica clínica habitual.

En el momento de selección de los pacientes, se les informó verbalmente de que el presente estudio era de carácter observacional y que no conllevaría más visitas, procedimientos ni pruebas complementarias que los relacionados con su seguimiento ordinario habitual.

En ambas cohortes, la elección del TAR quedaba a juicio del médico habitual responsable del paciente, pudiendo el mismo modificar el TAR según considerase oportuno. En todo momento la elección del TAR, así como su modificación se basó en las recomendaciones de GeSIDA. No obstante, en cualquiera de las circunstancias que se retirara o introdujera TDF en el TAR, el paciente sería excluido del grupo con exposición a TDF o control respectivamente. En todo caso se registró el motivo de salida del estudio.

Dadas las características del estudio aunque se registraron datos relacionados con eficacia del TAR (ejp. carga viral plasmática del VIH), no se puede extraer conclusiones a dicho respecto, así como de otros parámetros que no han sido en ningún momento objetivos primarios del estudio.

Definición del evento a estudio: aparición de enfermedad renal crónica (también referido como nefrotoxicidad).

Dadas las características del trabajo no se interfirió en la toma de decisiones relacionadas con cualquier aspecto del seguimiento y cuidados del paciente. De esta forma se registró como aparición de nefrotoxicidad (NFT) cuando se produjo un descenso del filtrado glomerular estimado (FGE) mediante ecuación de MDRD inferior a 60mL/min en al menos dos determinaciones consecutivas, o menor a 50mL/min en cualquier determinación, no atribuible a otros factores intercurrentes.

Finalización del seguimiento

Además de los casos en los que tuviera lugar el evento objeto del estudio (aparición de toxicidad renal), se suspendió el seguimiento de aquellos pacientes:

- Que recibieran tratamiento para el virus de la hepatitis C, u otros tratamientos potencialmente nefrotóxicos (ejp. quimioterapia).
- En que por criterio de su médico se iniciara TDF en los pacientes del grupo control, o se suspendiera TDF por otros motivos distintos a nefrotoxicidad en el grupo cuyo TAR incluía TDF.
- Que fallecieron durante el seguimiento.
- Otros motivos que justificaran la finalización del seguimiento.

2. RECOGIDA DE DATOS

Una vez incluidos en el estudio, se registró información sobre las características de los pacientes, así como de variables analíticas aportadas en las analíticas de rutina.

Características fisionómicas

Como son la fecha de nacimiento, sexo (varón o mujer), peso (Kg) y talla (cm).

Comorbilidades

Se registraron aquellas comorbilidades que fisiopatológicamente se podrían comportar como variables de confusión en análisis posteriores. Dichas comorbilidades fueron:

- Hipertensión arterial: en caso de estar registrada como tal en los antecedentes médicos de la historia clínica.
- Diabetes mellitus: en caso de estar registrada como tal en los antecedentes médicos de la historia clínica.
- Tabaquismo: en caso de estar registrada como tal en los antecedentes médicos de la historia clínica.

- Infección documentada por virus de hepatitis C: en base a la presencia de anticuerpos anti-VHC.
- Infección documentada por virus de hepatitis B: en base a la presencia de anticuerpos anti-HBc y antígeno-HBs.
- Creatinina sérica basal y aclaramiento de creatinina: mediante la ecuación de Cockcroft-Gault.

Información relacionada con la infección VIH y su tratamiento

- Relacionada con la epidemiología de la infección VIH: fecha de diagnóstico de la infección, conducta de riesgo relacionada con la transmisión de la infección (relaciones sexuales heterosexuales, relaciones sexuales homosexuales, usuarios actuales o pasados de drogas por vía parenteral, u otros), fecha de evento sida (en caso de haber tenido lugar), nadir de linfocitos T CD4⁺ séricos (cél/s/mL).
- Relacionada con el TAR: fecha de inicio de primer TAR, grupos de antirretrovirales empleados en el TAR asociados a los dos AN al inicio del estudio (inhibidor de proteasa sin potenciar, inhibidor de proteasa con ritonavir, inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos o inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos).

3. CRONOGRAMA DE LA RECOGIDA DE DATOS

Entre Enero 2002 y Junio 2013 se recogieron además de los datos basales mencionados previamente:

- Creatinina sérica (mg/dL): a los 3, 6, 9 y 12 meses, posteriormente de forma semestral hasta el mes 60 (quinto año), y posteriormente de forma anual hasta la finalización de la recogida de datos.
- Peso y talla: en cada visita a la Unidad VIH se midió como de rutina peso y talla del paciente que quedó registrada en la historia clínica. En el caso de intervalos sin recogida de dichos datos, se utilizó el peso y talla de la visita inmediatamente anterior.

- Carga viral plasmática del VIH (copias/mL): a los 3, 6, 9 y 12 meses, posteriormente de forma semestral hasta el mes 60 (quinto año), y posteriormente de forma anual hasta la finalización de la recogida de datos.
- Linfocitos T CD4+ plasmáticos (cél/s/mL): a los 3, 6, 9 y 12 meses, posteriormente de forma semestral hasta el mes 60 (quinto año), y posteriormente de forma anual hasta la finalización de la recogida de datos.

4. DETERMINACIÓN DE LA CREATININA SÉRICA Y ESTIMACIÓN DEL ACLARAMIENTO DE CREATININA Y FILTRADO GLOMERULAR ESTIMADO

La determinación de creatinina se realizó en el laboratorio general del H. U. Gregorio Maraón conforme al seguimiento habitual de los pacientes realizado en la Unidad VIH del centro.

El método de medición utilizados en dicho centro para realizar la determinación de creatinina sérica es el "Creatinine Jaffé Gen 2" de la línea Cobas® del laboratorio Roche. Se trata de un método estandarizado, y es equiparable a los métodos de medición referencia basados en espectrometría isotópica por dilución de masa (IDMS, "isotope dilution mass spectrometry"). Permite mediciones de creatinina sérica entre 0,17 y 24,9 mg/dL.

Por las características intrínsecas al método de determinación de creatinina sérica se han podido emplear ecuaciones de estimación del filtrado glomerular basadas en mediciones de creatinina equiparables a métodos de medición referencia basados en espectrometría isotópica por dilución de masa:

- Ecuación MDRD:

$$FGE \text{ (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times (Cr_{\text{serica}})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203} \times (0,742 \text{ si mujer}).$$
- Ecuación CKD-EPI:

$$FGE \text{ (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 141 \times \min(Cr_{\text{serica}}/k, 1)^{\alpha} \times \max(Cr_{\text{serica}}/k, 1)^{-1,209} \times 1,159 \text{ (si raza negra)}.$$
- Ecuación de Cockcroft-Gault:

$\text{ClCr (mL/min)} = [(140 - \text{edad en años}) \times \text{peso (Kg)}] / (\text{Cr}_{\text{sérica}} \times 72)] \times 0,85$ (si es mujer)

Notas:

$\text{Cr}_{\text{sérica}}$ en mg/dL; $\alpha = -0,329$ si mujer, $-0,411$ si varón; $k = 0,7$ si mujer, $0,9$ si varón.

Actualmente no se recomienda el uso de la ecuación de Cockcroft-Gault, pues no se ha estandarizado con los nuevos métodos de determinación de creatinina y entrañarían una sobreestimación del FG que puede suponer un 10 - 40% más que con las otras ecuaciones.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En los análisis se ha considerado un error alfa para el rechazo de la hipótesis nula de 0,05.

Para el análisis comparativo de variables cualitativas se empleó prueba de Ji-cuadrado salvo en casos en que en más del 20% de las casillas la frecuencia esperada fuese menor de 5, en cuyo caso se aplicó la prueba exacta de Fisher. En las variables cuantitativas se identificó la presencia o ausencia de una distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de significación de Lilliefors o de Shapiro-Wilks (en el caso de muestras menores de 30), estudiándose la presencia de diferencias estadísticamente significativas mediante t de student cuando la variable siguiese en ambos grupos a comparar una distribución normal (previa verificación del supuesto de igualdad de varianzas u homocedasticidad mediante la prueba de Levène). En aquellas variables cuantitativas en las que al menos uno de los grupos a comparar no siguiera una distribución normal se estudiaron la presencia de diferencias entre grupos mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

Para la comparación de las curvas de supervivencia entre grupos TDF y control se realizó el método de Kaplan-Meier con la prueba de Log Rank.

El estudio de variables como predictoras de aparición del objetivo principal (aparición de NFT) o de recuperación de NFT, se realizó mediante un modelo de regresión de Cox univariante. Posteriormente se ajustaron los HR obtenidos en el modelo univariante en un modelo de regresión de Cox multivariante estimativo, en el

que se introdujeron aquellas variables con evidencia fisiopatológica establecida sobre el efecto en estudio o con significación estadística en el modelo y plausibilidad fisiopatológica sobre la aparición del efecto en estudio. Dicho modelo multivariante se construyó mediante el procedimiento "hacia atrás" ("por eliminación" o "backward") con un límite de significación para permanecer en el modelo de 0,05, aplicándose el principio jerárquico y el criterio para incluir o excluir variables según la presencia o ausencia de confusión respectivamente (se estableció el límite para considerar una variable como confusora, una variación del coeficiente superior al 10%).

Los estudios de validez de los parámetros renales como pruebas diagnósticas se realizaron mediante la elaboración de curvas ROC. Se decidió arbitrariamente en base a la evidencia, los puntos de corte óptimos obtenidos a partir de los datos proporcionados por dichas curvas.

Para la realización de dichos análisis se empleó el programa SPSS statistics versión 20 para Mac Os X.

VI. Resultados

1. DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA

En el estudio se incluyeron un total de 128 pacientes de los aproximadamente 220 pacientes que se encontraban en seguimiento en la consulta en el momento de la inclusión. De estos, 70 se incluyeron por iniciar TDF (54,7%) y 58 (45,3%) se eligieron como controles ajustados por edad, sexo y creatinina sérica. Los pacientes que participaron fueron todos aquellos que se encontraban en seguimiento en la consulta y que iniciaron TDF en el periodo de inclusión del estudio. Tanto los pacientes que recibieron TDF como los controles son el total de pacientes a los que se les propuso participar en el estudio. Del total de pacientes incluidos se produjo una pérdida de seguimiento en 9 (7,0%). Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis independientemente del motivo de finalización del seguimiento.

En cuanto a las características basales epidemiológicas de los sujetos (Tabla 5.1.1), en su mayoría fueron varones (77,3%) con una mediana de edad de 40,7 años (RIC 36,5 - 44,5). Tras analizar las mismas, se hallaron diferencias significativas en cuanto a la presencia de infección crónica por VHB (30% grupo TDF Vs 3,4% grupo control; $p = 0,0001$), tiempo de evolución de la infección VIH (9,8 años grupo TDF Vs 5 años grupo control; $p = 0,01$), número de pacientes "naive" (12,9% grupo TDF Vs 32,8% grupo control; $p = 0,007$), tiempo transcurrido desde el primer TAR en pacientes pretratados (81,6 meses grupo TDF Vs 31,2 meses grupo control; $p = 0,0001$). No hubo diferencias significativas en cuanto a los parámetros más relacionados en la literatura con enfermedad renal crónica o aguda (Tabla 5.1.1).

Respecto al peso, al inicio del estudio el peso e IMC basales fueron ligeramente superiores en el grupo TDF aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Al finalizar el seguimiento se analizaron las variaciones de dichos parámetros respecto a sus basales y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la variación del peso ni del IMC (+0,0 Kg [RIC 0,0 - (+)6,25] grupo TDF Vs +1,0 Kg [RIC 0,0 - (+)4,5] grupo control, $p = 0,84$; +0,0 Kg/m² [RIC 0,0, (+)2,2] grupo TDF Vs +0,35 Kg/m² [RIC 0,0, +1,6] grupo control, $p = 0,84$).

En cuanto a los componentes del TAR (Tabla 5.1.2) cabe mencionar que en un 97,7% de casos del total de la cohorte, el núcleo del TAR fue la combinación de dos ITIAN. Entre grupos hubo diferencias significativas en cuanto al ITIAN empleado distinto de TDF. Se empleó más 3TC, AZT y ddl en el grupo control que en el grupo TDF (93,1% Vs 62,9%, 19,0% Vs 5,7% y 65,5% Vs 22,9% respectivamente).

Tabla 5.1.1 Características basales de los pacientes.

Variables ^{*1}	Total (n = 128)	TDF (n = 70)	Control (n = 58)
Edad (años)	40,7 [36,5, 45,8]	39,9 [36,7, 44,5]	40,9 [36,4, 47,1]
Varones	99 (77,3)	56 (80,0)	43 (74,1)
Hipertensión arterial	9 (7)	6 (8,6)	3 (5,2)
Diabetes mellitus	20 (15,6)	11 (15,7)	9 (15,5)
Tabaquismo activo	49 (38,3)	31 (44,3)	18 (31,0)
Dislipemia	7 (5,5)	5 (7,1)	2 (3,4)
Peso (Kg)	65,8 [57,7 - 73,2]	65,0 [58,2 - 72,0]	69,0 [59,0, 78,0]
IMC (Kg/m ²)	23,4 [21,1 - 25,4]	23,0 [21,1, 24,7]	23,7 [21,3, 26,0]
Infección VHC	50 (39,1)	32 (45,7)	18 (31)
Infección VHB [†]	23 (18)	21 (30,0)	2 (3,4)
Transmisión UDVP	54 (42,2)	33 (47,1)	21 (36,2)
T ⁰ _{infección VIH} (años) [†]	7,78 [2,91, 12,47]	9,8 [4,6, 13,2]	5,0 [1,7, 11,0]
Pacientes “naive” [†]	28 (21,9)	9 (12,9)	19 (32,8)
T ⁰ _{TAR previo} ^{*2} (meses) [†]	74,6 [40,4, 102,4]	81,6 [26,6, 109,9]	31,2 [0,0, 71,3]
Sida	34 (26,6)	20 (28,6)	14 (24,1)
CD4+ (cél/s/mL)	339 [216,460]	372,1 ^M [316,9, 427,2]	345,1 ^M [292,1, 398,1]
Nadir CD4+	180 [70, 270]	182,1 ^M [148,7, 215,6]	187,6 ^M [154,7, 220,4]
Con CD4+ < 200	30 (23,4)	17 (24,3)	13 (22,4)
Con CD4+ < 100	11 (8,6)	4 (5,7)	7 (12,1)
Carga viral (copias/mL)	2516,5 [49, 66.343]	1.930 [49, 42.208]	5.022 [49, 71.719]
CV < 50 copias/mL	54 (42,2)	28 (40)	26 (44,8)
CV ≥ 100.000 copias/mL	22 (17,2)	11 (15,7)	11 (19,0)
Creatinina (mg/dl)	0,90 [0,70, 1,00]	0,9 [0,7, 1,0]	0,9 [0,8, 1,0]
MDRD (ml/min/1,73m ²)	92,0 [82,3, 105,7]	92,7 [82,7, 106,3]	91,1 [81,9, 104,9]
CKD-EPI (ml/min/1,73m ²)	104,18 [92,8, 111,1]	106,9 [92,4, 111,7]	101,7 [93,0, 109,9]

[†] Presencia de diferencias estadísticamente significativas entre grupos (TDF Vs control) con p < 0,05.

^M media (variables que siguen distribución normal).

^{*1} Se indican: para variables categóricas, frecuencia hallada y entre paréntesis porcentaje; para variables cuantitativas, media y entre corchetes intervalo de confianza del 95% en aquellas que siguen una distribución normal, y mediana y entre corchetes rango intercuartílico para aquellas que no siguen una distribución normal.

^{*2} Datos obtenidos tras seleccionar pacientes en que tenga sentido su descripción. Ej. T_{TAR} tras seleccionar sólo a pacientes que habían recibido TAR previamente.

CD4+, recuento de linfocitos T CD4+ en suero (cél/s/mL); CKD-EPI, filtrado glomerular estimado mediante CKD-EPI; CV, carga viral plasmática (copias/mL); DVP, uso de drogas por vía parenteral; IP, inhibidor de la proteasa; MDRD, FGE mediante MDRD; NFT, nefrotoxicidad; T⁰_{infección VIH}, tiempo de evolución de la infección VIH; T_{TAR}, tiempo transcurrido desde el primer TAR en pacientes pretratados.

Como tercer fármaco asociado se emplearon principalmente los ITINAN e inhibidores de la proteasa. De forma significativa se utilizaron más inhibidores de la proteasa en los pacientes del grupo TDF (62,8% Vs 24,1%) y más ITINAN en el grupo control (89,6% Vs 41,4%).

Tabla 5.1.2 Componentes del TAR en grupos TDF y control.

TAR	Total (n = 128)	TDF (n = 70)	Control (n = 58)
ITIAN*	125 (97,7)	57 (98,3)	68 (97,1)
3TC †	98 (76,6)	44 (62,9)	54 (93,1)
d4T	13 (10,2)	7 (10,0)	6 (10,3)
AZT †	15 (11,7)	4 (5,7)	11 (19,0)
ABC	20 (15,6)	9 (12,9)	11 (19,0)
ddl †	54 (42,2)	16 (22,9)	38 (65,5)
ITINAN †	72 (56,2,0)	29 (41,4)	43 (89,6)
EFV †	31 (24,2)	12 (17,1)	19 (32,8)
NVP	41 (32,0)	17 (24,3)	24 (41,4)
IP †	58 (45,3)	44 (62,8)	14 (24,1)
LPV †	45 (35,1)	35 (50,0)	10 (17,2)
ATV	4 (3,2)	3 (4,3)	1 (1,7)
FPV	4 (3,1)	4 (5,7)	0 (0)
NFV	3 (2,3)	1 (1,4)	2 (3,4)
TPV	1 (0,8)	1 (1,4)	0 (0)
APV	1 (0,8)	0 (0)	1 (1,7)
T20	1 (0,2)	1 (0,4)	0 (0)

† Presencia de diferencias estadísticamente significativas entre grupos (TDF Vs control) con $p < 0,05$.

* Empleo de dos ITIAN como parte del TAR.

Nota: Entre paréntesis se indican los porcentajes. En los grupos farmacológicos, el porcentaje está calculado respecto al total de fármacos recibidos por los pacientes de cada grupo, mientras que en los principios activos se ha calculado respecto al total de pacientes en cada grupo.

2. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES QUE DESARROLLARON NEFROTOXICIDAD

Durante el seguimiento de la cohorte, un total de 10 pacientes desarrollaron el evento primario (nefrotoxicidad o NFT). Todos ellos pertenecían al grupo que recibió TDF, y ninguno al grupo control. El tiempo transcurrido de media desde el inicio de TDF hasta la aparición del evento NFT fue de $4,9 \pm 2,3$ años (IC95% 2,6 - 7,2), y de 3,6 años de mediana [RIC 2,8 - 8,4].

Se compararon las características basales de los pacientes que desarrollaron NFT con el resto de la muestra y con el resto de pacientes de la cohorte que recibió TDF (Tabla 5.2.1).

- Comparados con el resto de pacientes de la muestra, estos pacientes presentaban de forma significativa una mayor prevalencia de hipertensión arterial (30% Vs 5,1), infección por VHB (50% Vs 15,3%), así como unas mayores cifras de creatinina (0,95 mg/dL Vs 0,9 mg/dL) o menores FGE mediante la ecuación de MDRD o CKD-EPI, y una menor prevalencia de adquisición de la infección VIH por uso de drogas por vía parenteral (9% Vs 44,9%).
- Comparados con el resto de pacientes que recibieron TDF, estos pacientes presentaban de forma significativa una mayor prevalencia de hipertensión arterial (30% Vs 8,6%), así como unas mayores cifras de creatinina (0,95 mg/dL Vs 0,9 mg/dL) o menores FGE mediante la ecuación de MDRD o CKD-EPI, y una menor prevalencia de adquisición de la infección VIH por uso de drogas por vía parenteral (9% Vs 47,1%).

Tabla 5.2.1 Características basales de los casos de nefrotoxicidad respecto al resto de la muestra y al grupo TDF.

Variab ^{les} * ¹	No eventos NFT, grupo control (n = 58)	No eventos NFT, grupo TDF (n = 60)	Eventos NFT (n = 10)
Edad (años)	40,9 [36,4, 47,1]	39,5 [36,3, 43,5]	49,2 ^M [39,4, 59,1]
Varones	43 (74,1)	49 (81,7)	7 (70)
Hipertensión arterial ^{¥†}	3 (5,2)	3 (5,0)	3 (30)
Diabetes mellitus	9 (15,5)	8 (13,3)	3 (30)
Tabaquismo activo	18 (31,0)	25 (41,7)	6 (60)
Dislipemia	2 (3,4)	4 (6,7)	1 (10)
Infección VHC	18 (31,0)	27 (45,0)	5 (50)
Infección VHB [¥]	2 (3,4)	16 (26,6)	5 (50)

Tabla 5.2.1 Características basales de los casos de nefrotoxicidad respecto al resto de la muestra y al grupo TDF.

Variables ^{*†}	No eventos NFT, grupo control (n = 58)	No eventos NFT, grupo TDF (n = 60)	Eventos NFT (n = 10)
Transmisión UDVP ^{‡†}	21 (36,2)	32 (53,3)	1 (10)
T _{infección VIH} (años)	5,0 [1,7, 10,8]	10,2 [5,0, 13,3]	7,8 ^M [4,7, 11,0]
Pacientes “naïve”	19 (32,8)	8 (13,3)	1 (10)
T _{TAR previo} (meses)	57,1 [30,9, 82,3]	97,5 [61,8, 117,5]	65,6 [40,5, 90,6]
Sida	14 (24,1)	17 (28,3)	3 (30)
CD4+ (cél/s/mL)	345 ^M [292, 398]	380 ^M [320, 440]	324 ^M [154, 494]
Nadir CD4+	188 ^M [155, 220]	193 ^M [156, 231]	117 ^M [59, 174]
Con CD4+ < 200	13 (22,4)	13 (21,7)	4 (40)
Con CD4+ < 100	7 (12,1)	3 (5,0)	1 (10)
Carga viral (copias/mL)	5.022 [49, 71.365]	4.389 [49, 54.928]	49 [49, 15.969]
CV < 50 copias/mL	26 (44,8)	21 (35)	7 (70)
CV ≥ 100.000 copias/mL	11 (19,0)	10 (16,7)	1 (10)
Creatinina (mg/dl) [†]	0,90 [0,80, 1,00]	0,85 [0,7, 1,0]	0,95 ^M [0,87, 1,03]
MDRD ^{‡†} (ml/min/1,73m ²)	92,9 ^M [88,3, 97,6]	94,7 [85,5, 107,9]	78,3 ^M [73,4, 83,1]
CKD-EPI ^{‡†} (ml/min/1,73m ²)	100,0 ^M [96,4, 103,5]	109,3 [97,0, 112,2]	86,8 ^M [80,5, 93,1]

^{‡†} Presencia de diferencias estadísticamente significativas entre grupos ([‡] eventos de NFT Vs no eventos NFT grupo control; [†] eventos NFT Vs no eventos NFT del grupo TDF) con p < 0,05.

^M media (variables que siguen distribución normal).

NFT, nefrotoxicidad.

En cuanto a la composición del TAR que recibieron (Tabla 5.2.2):

- Comparados con el resto de pacientes de la muestra, recibieron como base del tratamiento en su mayoría dos ITIAN, y como fármacos asociados un ITINAN o un IP sin diferencias entre grupos. Sólo se hallaron diferencias significativas en cuanto al uso de 3TC (40% grupo NFT Vs 79,7% resto de la muestra) y de ATV (20% grupo NFT Vs 1,7% resto de la muestra).
- Comparados con el resto de pacientes que recibieron TDF, no hubo diferencias significativas en cuanto a los fármacos recibidos.

Tabla 5.2.2 Características del TAR de los casos de nefrotoxicidad respecto al resto de la muestra y al grupo TDF.

TAR	No eventos NFT, grupo Control (n = 58)	No eventos NFT, grupo TDF (n = 60)	NFT (n = 10)
ITIAN*	57 (98,3)	60 (100)	10 (100)
3TC [†]	54 (93,1)	40 (66,7)	4 (40)
d4T	6 (10,3)	6 (10)	1 (10)
AZT	11 (19,0)	3 (5)	1 (10)
ABC	11 (19,0)	7 (11,7)	2 (20)
ddl	38 (65,5)	13 (21,7)	3 (30)
ITINAN	43 (74,1)	24 (40)	5 (50)
EFV	19 (32,8)	11 (18,3)	1 (10)
NVP	24 (41,4)	13 (21,7)	4 (40)
IP [†]	13 (22,4)	37 (61,7)	6 (60)
LPV	10 (17,2)	31 (51,7)	4 (40)
ATV	1 (1,7)	1 (1,7)	2 (20)
FPV	0 (0,0)	4 (6,7)	0 (0)
NFV	2 (3,4)	0 (0)	1 (10)
TPV	0 (0,0)	1 (1,7)	0 (0)
APV	1 (1,7)	0 (0)	0 (0)
T20	0 (0,0)	1 (1,7)	0 (0)

[†] y [‡] Presencia de diferencias estadísticamente significativas entre grupos ([†] NFT Vs no eventos NFT grupo control; [‡] NFT Vs resto del grupo TDF) con $p < 0,05$; se empleó prueba de Ji-cuadrado salvo en casos en que en menos del 20% de las casillas la frecuencia esperada fue menor de 5, aplicándose la prueba exacta de Fisher en el resto de casos.

* Empleo de dos ITIAN como parte del TAR.

Nota: Entre paréntesis se indican los porcentajes. En los grupos farmacológicos, el porcentaje está calculado respecto al total de fármacos recibidos por los pacientes de cada grupo, mientras que en los principios activos se ha calculado respecto al total de pacientes en cada grupo.

NFT, pacientes que desarrollaron nefrotoxicidad.

En el momento de aparición de NFT y retirada de TDF los pacientes presentaron una creatinina sérica media de 1,52 (IC95% 1,37 - 1,6), con un FGE medio por MDRD de 45,7 mL/min/1,73m² (IC95% 42,5 - 48,9) y de 49,4 mL/min/1,73m² (IC95% 45,2 - 52,7) por CKD-EPI.

Comparados con sus parámetros renales al inicio del estudio, estos tuvieron una variación media de creatinina de +0,57 mg/dL (IC95% 0,44 - 0,70) y del FGE mediante MDRD de -32,6 mL/min/1,73m² (IC95% -38,5 a -26,5) y mediante CKD-EPI de -37,3 mL/min/1,73m² (IC95% -43,9 a -30,8). Esto supuso un incremento de la creatinina

sérica respecto a la basal de media de un $60,6\% \pm 14\%$, y un descenso del FG mediante CKD-EPI de media de un $42,6\% \pm 6,0\%$.

3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE LA APARICIÓN DE NEFROTOXICIDAD

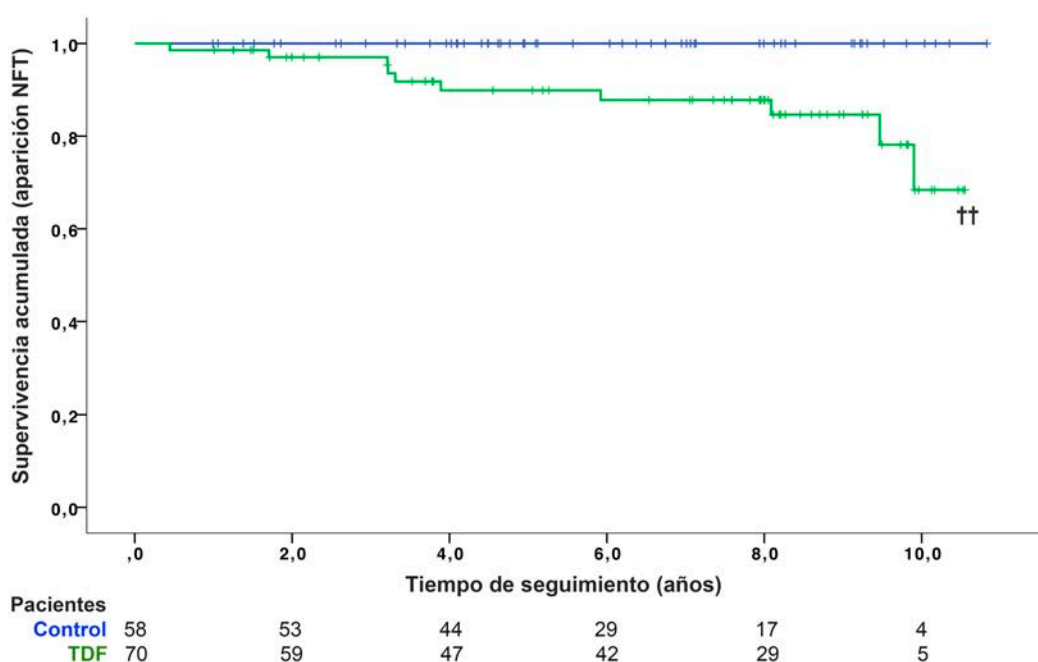
3.1. Curvas de supervivencia de aparición de NFT en grupo TDF y grupo control

De los diez pacientes en los que tuvo lugar el evento primario, todos pertenecían al grupo que recibió TDF y ninguno al grupo control. Se estudiaron las curvas de supervivencia para dicho evento en cada grupo (Figura 5.3.1), objetivando diferencias significativas entre grupos ($p = 0,005$). La magnitud del efecto ("hazard ratio" o HR) no se pudo estimar puesto que en el grupo control no tuvo lugar ningún evento de nefrotoxicidad durante el periodo de seguimiento.

Se siguió a los pacientes durante una mediana de tiempo de 7,6 años ([RIC 4,1, 9,0]; cálculo realizado mediante Kaplan-Meier inverso). Al analizar el tiempo de seguimiento entre ambos grupos, en el grupo TDF este fue de 7,7 años [RIC 3,3, 8,9], y de 6,0 años [RIC 4,1, 8,3] en el grupo control, sin hallarse diferencias significativas entre grupos.

De los 128 pacientes incluidos, tuvo lugar una pérdida de seguimiento o se produjo el fallecimiento en un 10,9% de pacientes (9 y 5 casos respectivamente). Los motivos de las censuras se describen en el siguiente apartado.

Figura 5.3.1 Curva de supervivencia grupo TDF Vs grupo control



†† Significación estadística por Log Rank (Mantel Cox) con $p < 0,01$.

3.2. Descripción de las censuras

De los 128 pacientes incluidos, 118 (92%) no desarrollaron nefrotoxicidad. De estos, en un 33,9% el seguimiento tuvo lugar hasta el cierre del estudio. Comparando entre grupos, las principales causas de censura fueron el fin del estudio (48,3% en grupo TDF Vs 19% en grupo control; $p = 0,001$) y el cambio en el TAR recibido (35% en grupo TDF Vs 67,2% en grupo control; $p = 0,001$), siendo el principal motivo la introducción de TDF en pacientes en el grupo control o la suspensión de TDF por otros motivos no relacionados con toxicidad renal en el grupo TDF (Tabla 5.3.1).

Tabla 5.3.1 Descripción de las censuras.

Tipo de censura	Total censuras (n = 118)	TDF (n = 60)	Control (n = 58)
Cierre del estudio [†]	40 (33,9%)	29 (48,3%)	11 (19,0%)
Cambio de TAR [†]	60 (46,9%)	21 (35,0%)	39 (67,2%)
Pérdida de seguimiento	9 (7,6%)	3 (5,0%)	6 (10,3%)
Otros tratamientos NFT	3 (2,5%)	2 (3,3%)	1 (1,7%)
Exitus	5 (4,2%)	4 (6,7%)	1 (1,7%)
Otros motivos	1 (0,8%)	1 (1,7%)	0 (0%)

NFT, nefrotóxico; TAR, tratamiento antirretroviral.

[†] Presencia de diferencias estadísticamente significativas entre grupos (TDF Vs control) con $p < 0,05$; se empleó prueba de Ji-cuadrado salvo en casos en que en menos del 20% de las casillas la frecuencia esperada fue menor de 5, aplicándose la prueba exacta de Fisher en el resto de casos.

3.3 Descripción de las características de los pacientes que desarrollan nefrotoxicidad en función del momento de presentación de la misma (Tabla 5.3.2).

Dado que los casos de nefrotoxicidad se agrupan en los dos extremos de la curva de supervivencia (ver Figura 5.3.1), la mediana de tiempo hasta aparición de nefrotoxicidad es de 3,6 años (43,2 meses) y que aparecieron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en cuanto a los parámetros renales a partir del mes 48 (incluso tras excluir los casos de nefrotoxicidad; ver apartado 5.5.3), se han analizado las características epidemiológicas de los pacientes que desarrollaron nefrotoxicidad en función de su presentación precoz (si aparición en $\leq 3,6$ años o 43,2 meses) o tardía (Tabla 5.3.1).

Tabla 5.3.1. Características epidemiológicas de los pacientes que desarrollaron NFT en función del momento de su presentación.

Variables ^{*1}	NFT precoz ^{*2} (n = 5)	NFT tardía (n = 5)
Edad (años)	54,5 [33,2 - 75,7]	44,1 [34,0 - 54,1]
Varones	4 (80,0)	3 (60,0)
Hipertensión arterial	2 (40,0)	1 (20,0)
Diabetes mellitus	1 (20,0)	2 (40,0)
Tabaquismo activo	3 (60,0)	3 (60,0)
Dislipemia	0 (0,0)	1 (20,0)
Infección VHC	3 (60,0)	2 (40,0)
Infección VHB	2 (40,0)	3 (60,0)
Transmisión UDVP	1 (20,0)	0 (0,0)
T ⁰ _{infección VIH} (años)	7,7 [0,3 - 15,2]	8,0 [4,6 - 11,4]
Pacientes "naive"	1 (20,0)	0 (0,0)
T ⁰ _{TAR previo} ^{*3} (meses)	64,4 [-4,3 - 133,1]	79,6 [72,4 - 86,8]
TAR con IP	3 (60,0)	2 (40,0)
Sida	2 (40,0)	1 (20,0)
CD4+ (cél/s/mL)	424 [95 - 753]	223 [2 - 445]
Nadir CD4+	128 [21 - 236]	105 [4 - 206]
Con CD4+ < 200	1 (20,0)	3 (60,0)
Con CD4+ < 100	0 (0,0)	1 (20,0)
Carga viral (copias/mL)	49 ^M [49 - 49]	49 ^M [49 - 11.112]
CV < 50 copias/mL	1 (20,0)	2 (40,0)
CV ≥ 100.000 copias/mL	0 (0,0)	1 (20,0)
Creatinina (mg/dl)	1,00 [0,88 - 1,12]	0,9 [0,78 - 1,02]
MDRD (ml/min/1,73m ²)	74,4 [66,4 - 82,4]	82,1 [76,1 - 88,2]
CKD-EPI (ml/min/1,73m ²) [†]	80,6 [71,4 - 89,9]	92,9 [86,6 - 99,3]

[†] Presencia de diferencias estadísticamente significativas entre grupos con p < 0,05.

^M media (variables que siguen distribución normal).

^{*1} Se indican: para variables categóricas, frecuencia hallada y entre paréntesis porcentaje; para variables cuantitativas, media y entre corchetes intervalo de confianza del 95% en aquellas que siguen una distribución normal, y mediana y entre corchetes rango intercuartílico para aquellas que no siguen una distribución normal.

^{*2} Nefrotoxicidad precoz definida por su aparición a ≤ 3,6 años o 43,2 meses del inicio de TDF.

^{*3} Tras seleccionar solo a pacientes pretratados.

CD4+, recuento de linfocitos T CD4+ (cél/s/mL); CKD-EPI, FGE mediante CKD-EPI; CV, carga viral plasmática (copias/mL); DVP, uso de drogas por vía parenteral; IP, inhibidor de la proteasa; MDRD, FGE mediante MDRD; NFT, nefrotoxicidad; T⁰_{infección VIH}, tiempo transcurrido de la infección VIH desde su diagnóstico; T⁰_{TAR}, tiempo transcurrido desde el primer TAR.

Los pacientes que desarrollaron nefrotoxicidad renal de forma precoz (NFT precoz) presentaron FG basales estimados mediante la ecuación de CKD-EPI significativamente menores que el grupo que la presentó de forma tardía ($80,65 \pm 9,3$ Vs $92,9 \pm 6,3$ mL/min/1,73m²; $p = 0,02$). Por otra parte, los pacientes que desarrollaron NFT precoz tenían edades mayores aunque de forma no significativa ($54,4 \pm 21,3$ Vs $44,1 \pm 10,1$ años; $p = 0,21$).

4. ESTUDIO DE FACTORES PREDICTORES DE NFT EN GRUPO TDF

4.1 Análisis en modelo de regresión de COX univariante

Se estudió el papel de las características basales de los pacientes del grupo TDF (único grupo con eventos de NFT) como predictoras de aparición de nefrotoxicidad, mediante un modelo de regresión de COX simple (Figura 5.4.1).

Las variables que mostraron significación estadística fueron edad (HR 1,1; IC95% 1,05 - 1,17), presencia de hipertensión arterial (HR 8,2; IC95% 2,02 - 33,2), transmisión de infección VIH por uso de drogas por vía parenteral (HR 0,09; IC95% 0,01 - 0,71), recibir TAR que contenga ATV (HR 6,48; IC95% 1,28 - 32,8) y los parámetros renales. De estos últimos tanto los niveles séricos de creatinina (HR 351,6; IC95% 2,39 - 51.744), como los FGE mediante MDRD (HR 0,91; IC95% 0,86 - 0,96) y CKD-EPI (HR 0,91; IC95% 0,86 - 0,95) fueron significativos.

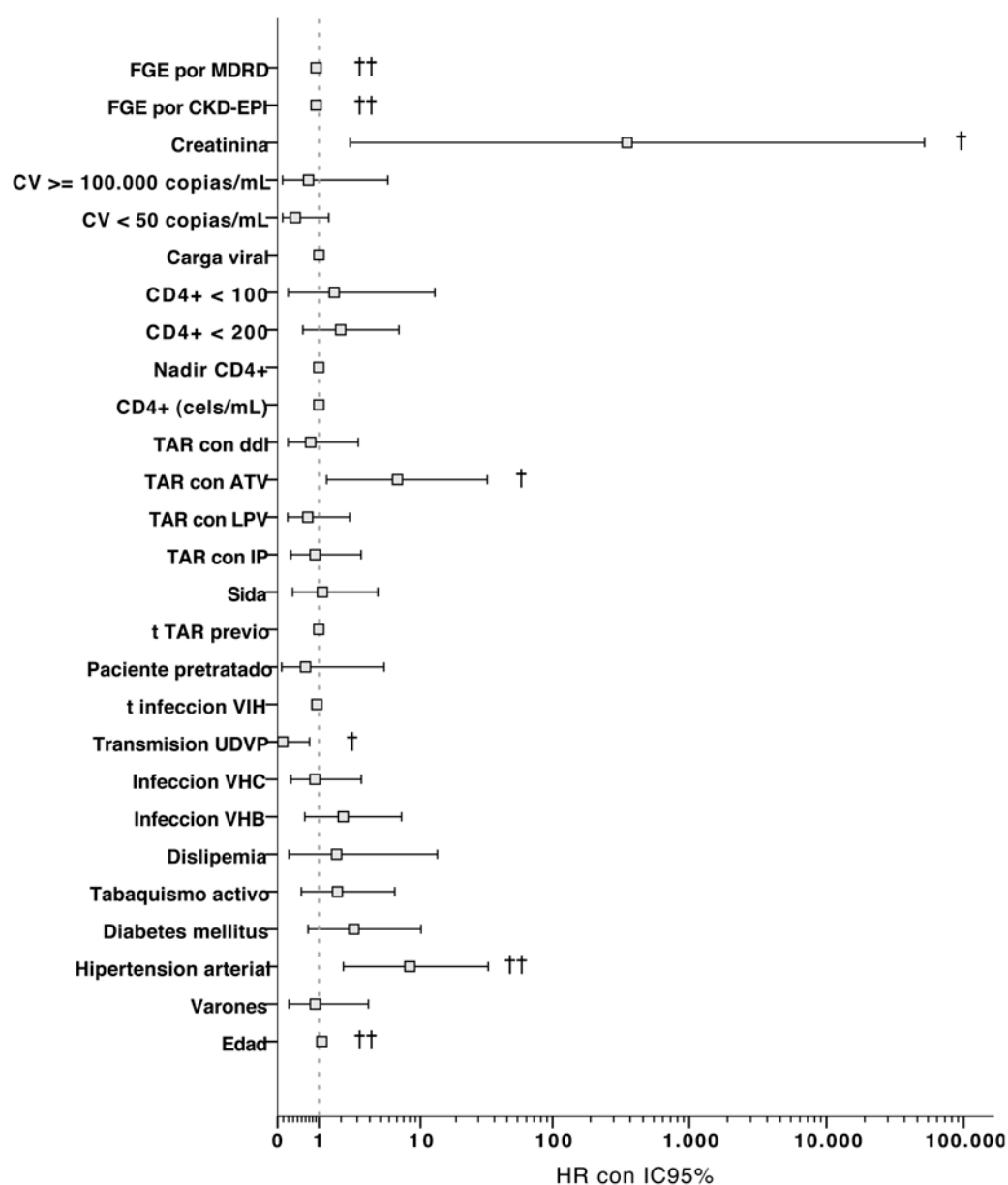
4.2. Análisis en modelo de regresión de COX multivariante

Estudiamos los HR, ajustados por modelos estimativos multivariantes con regresión de COX siguiendo la estrategia "hacia atrás" por eliminación o "backward", de las variables que tanto fisiopatológicamente como por significación en nuestro modelo se relacionan con la aparición de nefrotoxicidad (Figura 5.4.2 y Tabla 5.4.2).

En el modelo multivariante para ajustar la variable hipertensión arterial, se mantuvieron las variables de edad y FG basal estimado mediante CKD-EPI por ser variables confusoras, ambas con una $p < 0,05$. Así mismo, en el modelo multivariante del uso de ATV se mantuvieron edad y FG basal estimado mediante CDK-EPI por ser variables confusoras, presentando solo este último significación con $p < 0,05$.

En cuanto a la vía de transmisión, haber sido usuario de drogas por vía parenteral no presenta significación estadística en el modelo multivariante ajustado por el resto de variables (HR 0,13; IC95% [0,01 - 1,27]), y no se incluyó en el resto de modelos multivariantes por no tener plausibilidad fisiopatológica en la literatura. Por otra parte el HR de la presencia de ATV en el TAR en el modelo multivariante no presentó significación estadística (HR 3,8; IC95% [0,6 - 23,8]; $p = 0,15$). El resto variables mantuvieron su significación estadística, y sólo se modificó el HR en el caso del FG basal estimado por CKD-EPI.

Figura 5.4.1 Características basales como predictor de NFT en el grupo TDF en modelo de regresión de COX univariante.

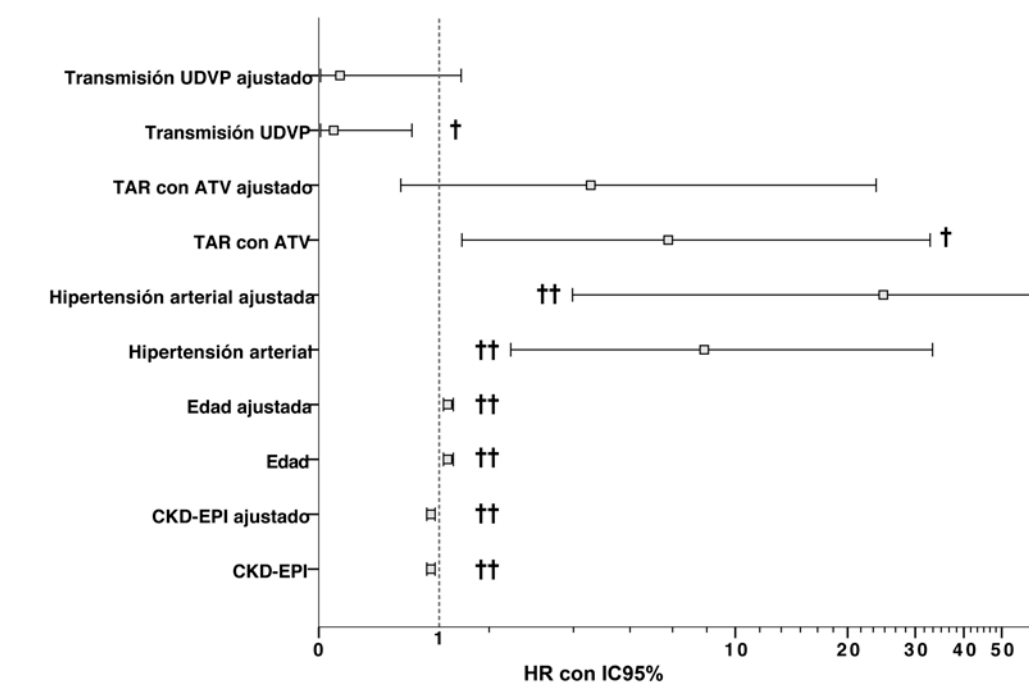


† significación estadística con $p < 0,05$.

†† significación estadística con $p < 0,01$.

ATV, atazanavir; ddl, didanosina; FGE, filtrado glomerular estimado; VHB o VHC, virus de hepatitis B o C; t infección VIH, tiempo desde el diagnóstico de infección VIH; t TAR previo, tiempo desde el primer TAR (pacientes pretratados); UDVP, usuarios de drogas por vía parenteral (presente o pasado).

Figura 5.4.2 Características basales como predictoras de NFT en el grupo TDF ajustadas en modelo de regresión de COX multivariante.



† significación estadística con $p < 0,05$.

†† significación estadística con $p < 0,01$.

ATV, atazanavir; FGE, filtrado glomerular estimado; UDVP, usuarios de drogas por vía parenteral (presente o pasado).

Tabla 5.4.2 HR de modelo de regresión de COX univariante y HR ajustados en modelo de regresión de COX multivariante.

Variable	HR	IC95%	
		Límite inferior	Límite superior
Edad (años) ^{††}	1,1	1,05	1,17
Edad (años) ajustada ^{††}	1,1	1,05	1,17
Hipertensión arterial ^{††}	8,2	2,02	33,24
Hipertensión arterial ajustada ^{††}	24,8	3,31	185,57
FGE por CKD-EPI ^{††} (ml/min/1,73m2)	0,91	0,86	0,95
FGE por CKD-EPI ^{††} ajustado (ml/min/1,73m2)	0,91	0,86	0,95

Tabla 5.4.2 HR de modelo de regresión de COX univariante y HR ajustados en modelo de regresión de COX multivariante.

Variable	HR	IC95%	
		Límite inferior	Límite superior
Transmisión UDVP [†]	0,09	0,01	0,71
Transmisión UDVP ajustado	0,13	0,01	1,27
TAR con ATV [†]	6,48	1,28	32,8
TAR con ATV ajustado	3,78	0,60	23,75

[†] Significación estadística con $p < 0,05$.

^{††} Significación estadística con $p < 0,01$.

ATV, atazanavir; HR, "hazard ratio" o razón de tasas de incidencia; IC95%, intervalo de confianza al 95%; UDVP, usuarios de drogas por vía parenteral.

5. ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS RENALES ENTRE GRUPOS

Se estudió de forma comparativa los parámetros renales entre grupos, tanto en presencia como en ausencia de los pacientes que desarrollaron nefrotoxicidad (apartados 5.5.1 y 5.5.2 respectivamente). Además estos parámetros se estudiaron dentro del grupo TDF (único grupo con casos de nefrotoxicidad) comparando los pacientes que desarrollaron nefrotoxicidad con el resto de pacientes (apartado 5.5.3). Este análisis se realizó a lo largo de los meses de seguimiento a la búsqueda de presencia de diferencias significativas entre grupos, así como para identificar en qué momentos (y/o a partir de qué momento) se produjeron.

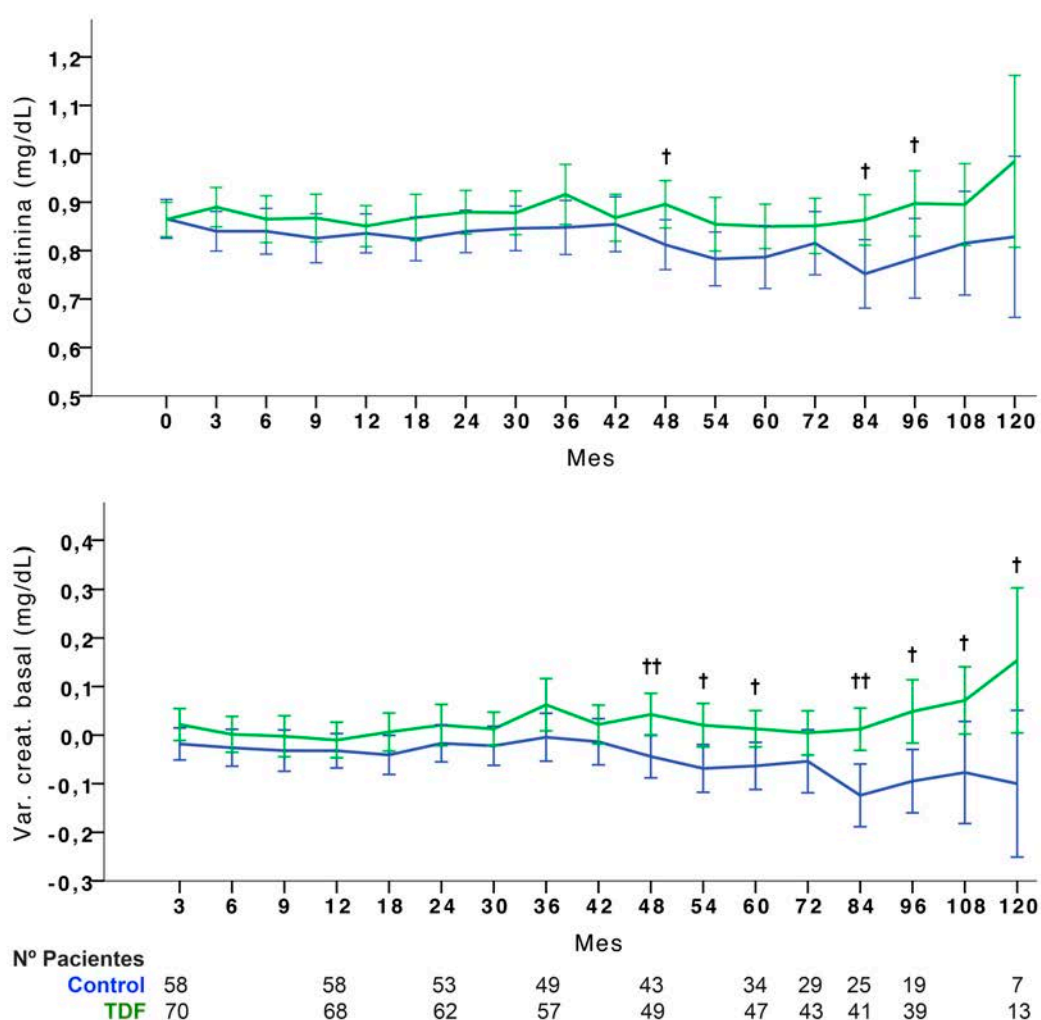
5.1. Creatinina sérica en el tiempo y variación de la misma respecto a la basal en grupo TDF y grupo control

Hasta el mes 42 incluido no se identificaron diferencias en los niveles de creatinina sérica entre ambos grupos (Figura 5.5.1). A partir del mes 48 las cifras de creatinina en el grupo TDF fueron significativamente mayores en los meses 48, 84 y 96, con medianas de 0,90 [RIC; 0,80 - 1,00] mg/dL, 0,80 [RIC 0,80 - 1,00] mg/dL y 0,80 [RIC 0,80 - 1,00] mg/dL respectivamente, frente a 0,80 [RIC 0,70 - 0,90] mg/dL, 0,80 [RIC 0,70 - 0,80] mg/dL y 0,80 [RIC 0,70 - 0,80] mg/dL en el grupo control ($p = 0,028$, $0,015$ y $0,045$ respectivamente).

En cuanto a las variaciones de creatinina sérica respecto a la basal, se encontraron diferencias significativas en todos los meses a partir del mes 48 incluido, excepto en el mes 72 (Figura 5.5.1). En el grupo TDF hubo una tendencia al aumento de la misma, con una variación en el mes 48 de 0,00 [RIC 0,00 - +0,10] mg/dL frente a -0,10 [RIC -0,10 - +0,10] mg/dL en el grupo control ($p = 0,005$). En meses posteriores se mantuvo la tendencia de aumentar, y alcanzó el máximo en el mes 120 con un incremento de 0,10 [RIC 0,00 - 0,30] mg/dL, frente a -0,10 [RIC -0,20 - 0,00] mg/dL en el grupo control ($p = 0,026$).

El resto de resultados (creatinina sérica y variación de la misma) con diferencias significativas entre grupos, se encuentran registrados en la tabla 5.5.1 del Anexo de figuras y tablas.

Figura 5.5.1. Creatinina sérica y variación de la creatinina sérica respecto a la basal, en el tiempo.



† Diferencias estadísticamente significativas con $p < 0,05$.

†† Diferencias estadísticamente significativas con $p < 0,01$.

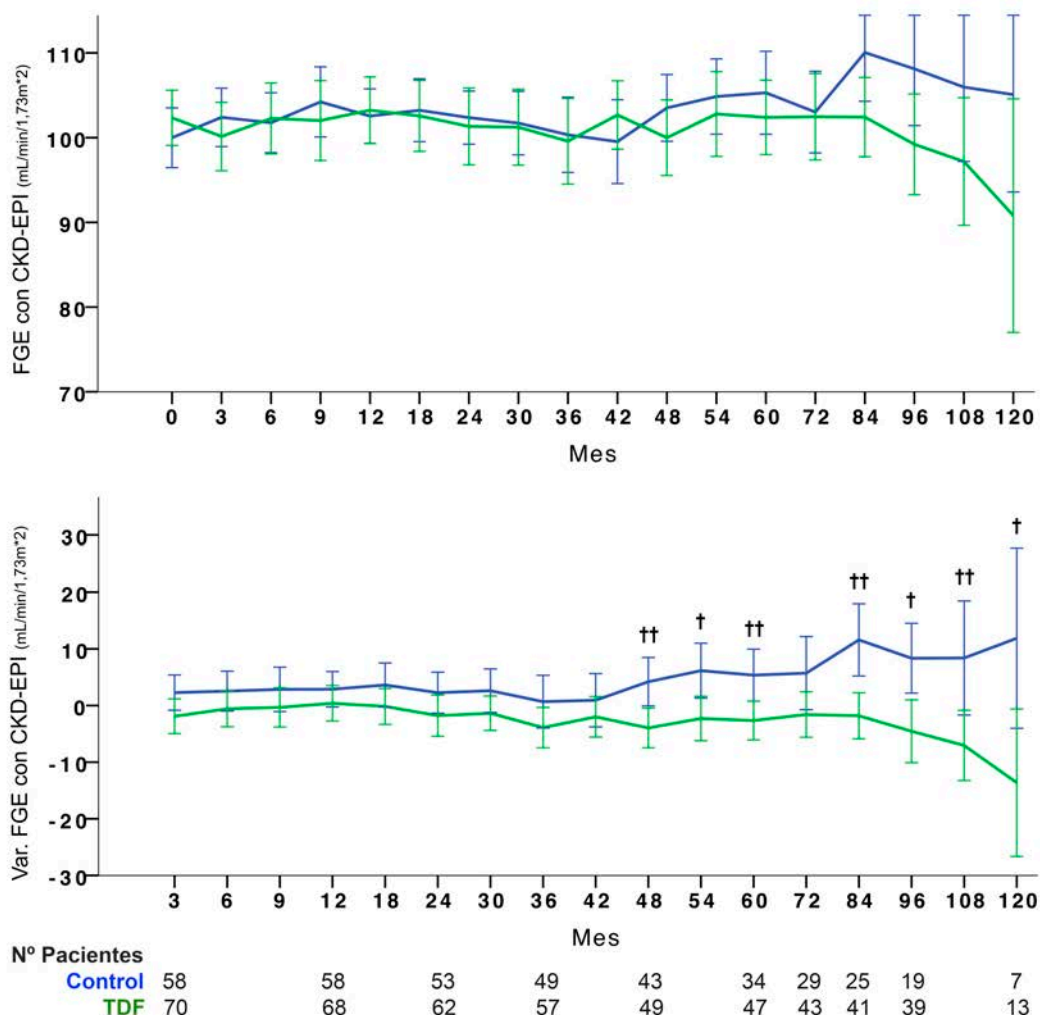
Control, grupo control; TDF, grupo TDF.; Var. Creat., variación de creatinina.

5.2. Filtrado glomerular estimado mediante la ecuación de CKD-EPI en el tiempo y variación del mismo respecto al basal en el grupo TDF y grupo control

No se encontraron diferencias significativas entre grupos en la evolución del FG estimado mediante la ecuación de CKD-EPI a lo largo del tiempo de estudio (Figura 5.5.2). No obstante, a partir del mes 48 incluido hay diferencias significativas entre ambos grupos para todos los meses registrados (excepto en mes 72) en cuanto a su

variación respecto al FG basal, con una tendencia a disminuir en el grupo TDF con el paso del tiempo.

Figura 5.5.2. FGE con CKD-EPI y variación del FGE por CKD-EPI respecto al basal, en el tiempo.

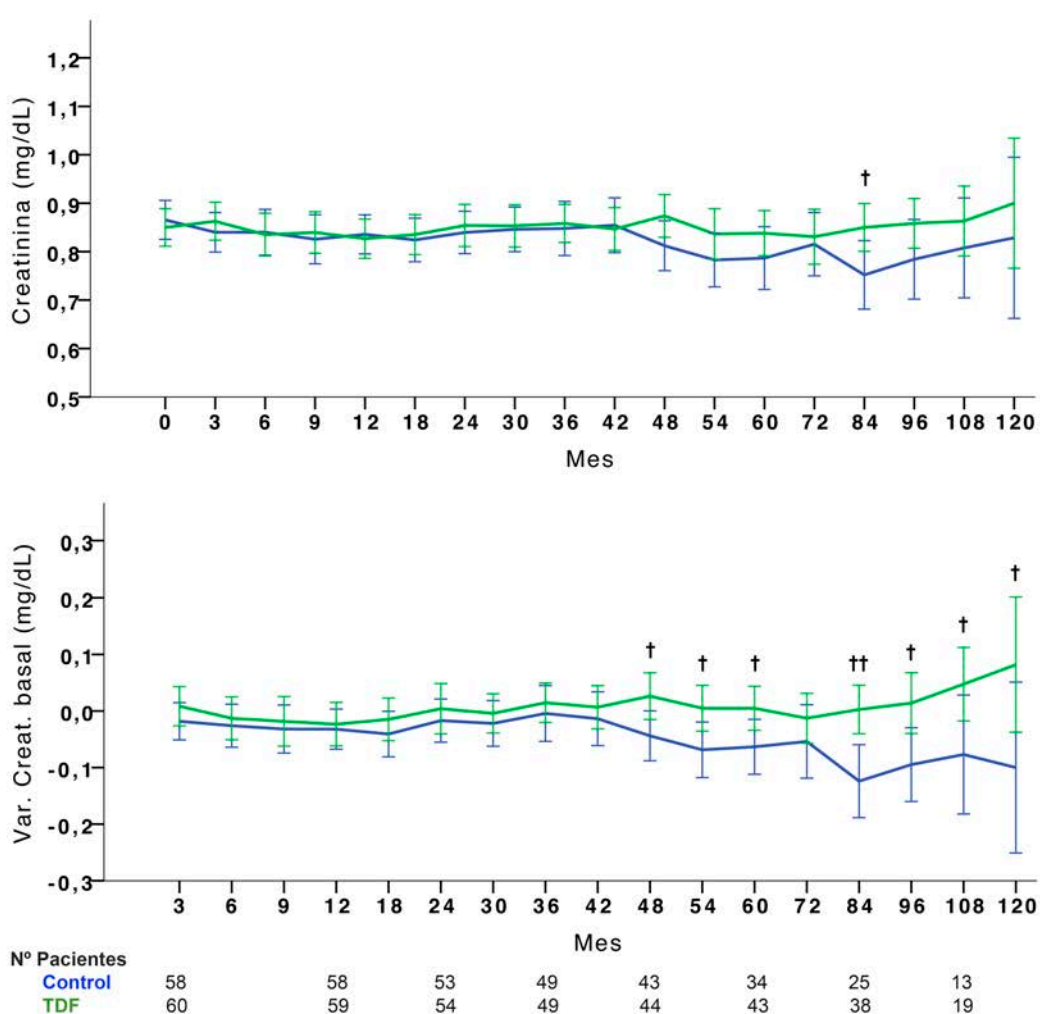


En el mes 48 los pacientes del grupo TDF presentaron una mediana de variación del FGE de 0,00 [RIC -11,62 - 0,00] mL/min/1,73m², frente al grupo control con +4,92 [RIC -5,08 - +12,23] mL/min/1,73m² ($p = 0,002$). Estas variaciones alcanzaron sus máximos en los últimos meses, siendo en el grupo TDF en el mes 96 de 0,00 [RIC -13,94 - +5,52], y en el mes 120 de -10,38 [RIC -26,91 - 0,00] mL/min/1,73m², frente al grupo control con +5,34 [RIC 0,00 - +14,88] y +8,55 [RIC 0,00 - +17,47] mL/min/1,73m² respectivamente ($p = 0,018$ y $0,015$ respectivamente).

5.3. Estudio comparativo de los parámetros renales entre grupos TDF y control, excluyendo los casos de nefrotoxicidad

Se estudió la evolución de la creatinina sérica, el FGE mediante CKD-EPI y sus variaciones, eliminando del análisis a los pacientes que desarrollaron nefrotoxicidad (Figuras 5.5.3.1 y 5.5.3.2).

Figura 5.5.3.1 Creatinina sérica y variación de la creatinina sérica respecto a la basal, en el tiempo (excluidos casos de NFT).



† Diferencias estadísticamente significativas con $p < 0,05$.

†† Diferencias estadísticamente significativas con $p < 0,01$.

Control, grupo control; TDF, grupo TDF.; Var. Creat., variación de creatinina.

En las creatininas séricas sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el mes 84, siendo en el grupo TDF de 0,80 [RIC 0,80 - 1,00] mg/dL Vs 0,80 [RIC 0,70 - 0,80] mg/dL en el grupo control ($p = 0,022$). En cuanto a las

variaciones de creatinina, se mantuvieron diferencias significativas a partir del mes 48 incluido para todos los meses, excepto en el mes 72, con una tendencia progresiva al incremento de creatinina sérica en el grupo TDF con el paso del tiempo. En el mes 48 la variación de creatinina sérica en el grupo TDF fue de 0,00 [RIC 0,00 - +0,10] mg/dL Vs -0,10 [RIC -0,10 - +0,10] mg/dL en el grupo control ($p = 0,014$). En meses posteriores estas variaciones se mantienen o acentúan, siendo en el grupo TDF de 0,00 [RIC -0,10 - +0,20] mg/dL en el mes 96 y +0,10 [RIC -0,05 - +0,15] mg/dL en mes 120, frente a -0,10 [RIC -0,15 - 0,00] mg/dL en ambos meses en el grupo control ($p = 0,036$ y $0,045$ respectivamente).

En cuanto al FGE mediante la ecuación de CKD-EPI, no se encontraron diferencias significativas entre grupos en ningún mes a lo largo del tiempo. Sin embargo, el grupo TDF experimentó descensos significativos del mismo comparados con el grupo control a partir del mes 48 y en todos los meses posteriores excepto en el mes 72. La variación del FGE en el grupo TDF en el mes 48 fue de 0,00 [RIC -10,86 - 0,00] Vs +4,92 [RIC -5,08 - +12,23] mL/min/1,73m² en el grupo control ($p = 0,007$). En meses posteriores la disminución del FGE fue en aumento, alcanzando en los meses 84 y 120 en el grupo TDF 0,00 [RIC -7,58 - +5,46] y -7,76 [RIC -18,42 - +2,79] mL/min/1,73m², frente a +11,51 [RIC +5,01 - +17,53] y +8,55 [RIC 0,00 - +17,47] mL/min/1,73m² en el grupo control ($p = 0,001$ y $0,036$ respectivamente).

5.4. Estudio comparativo de los parámetros renales en los pacientes con TDF, según el desarrollo o no de nefrotoxicidad

Se estudiaron de forma específica los parámetros renales (creatinina, FG estimado mediante CKD-EPI y sus variaciones) dentro del grupo TDF, comparando los sujetos que desarrollaron nefrotoxicidad (grupo NFT) con los que no la desarrollaron.

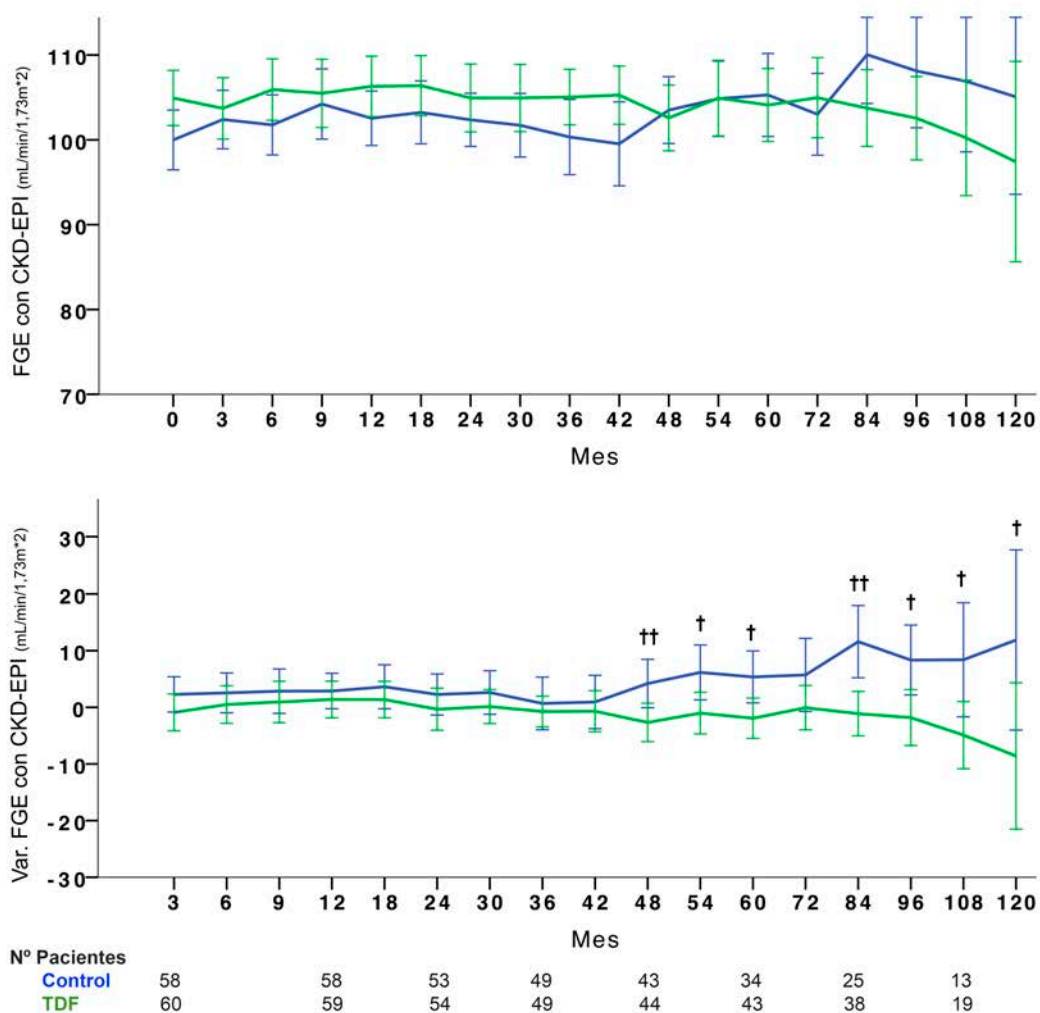
En cuanto a las creatininas (Figura 5.5.4.1), desde el inicio del estudio, los pacientes que posteriormente desarrollaron nefrotoxicidad tenían cifras de creatinina sérica significativamente más elevadas que el resto (0,95 [RIC 0,90 - 1,00] Vs 0,85 [RIC 0,70 - 1,00] mg/dL; $p = 0,044$). Estas diferencias se identificaron a lo largo de todos los meses de estudio excepto en los mes 54, 60, 84 y 108.

Las variaciones de creatinina sérica presentaron diferencias significativas entre grupos a partir del mes 9, con una mediana de variación de +0,10 [RIC +0,10 - +0,10] mg/dL en el grupo NFT, Vs 0,00 [RIC -0,10 - +0,10] mg/dL en el resto de pacientes ($p = 0,024$). En los meses posteriores se identificaron diferencias similares con dos picos

de incremento de creatinina sérica en los meses 36 y 96 de $+0,30$ [RIC $+0,05 - +0,60$] y $+0,40$ [RIC $+0,35 - +0,55$] mg/dL respectivamente en el grupo NFT, Vs $0,00$ [RIC $-0,10 - +0,10$] y $0,00$ [RIC $-0,10 - 0,20$] mg/dL en el resto de pacientes ($p = 0,002$ y $0,004$).

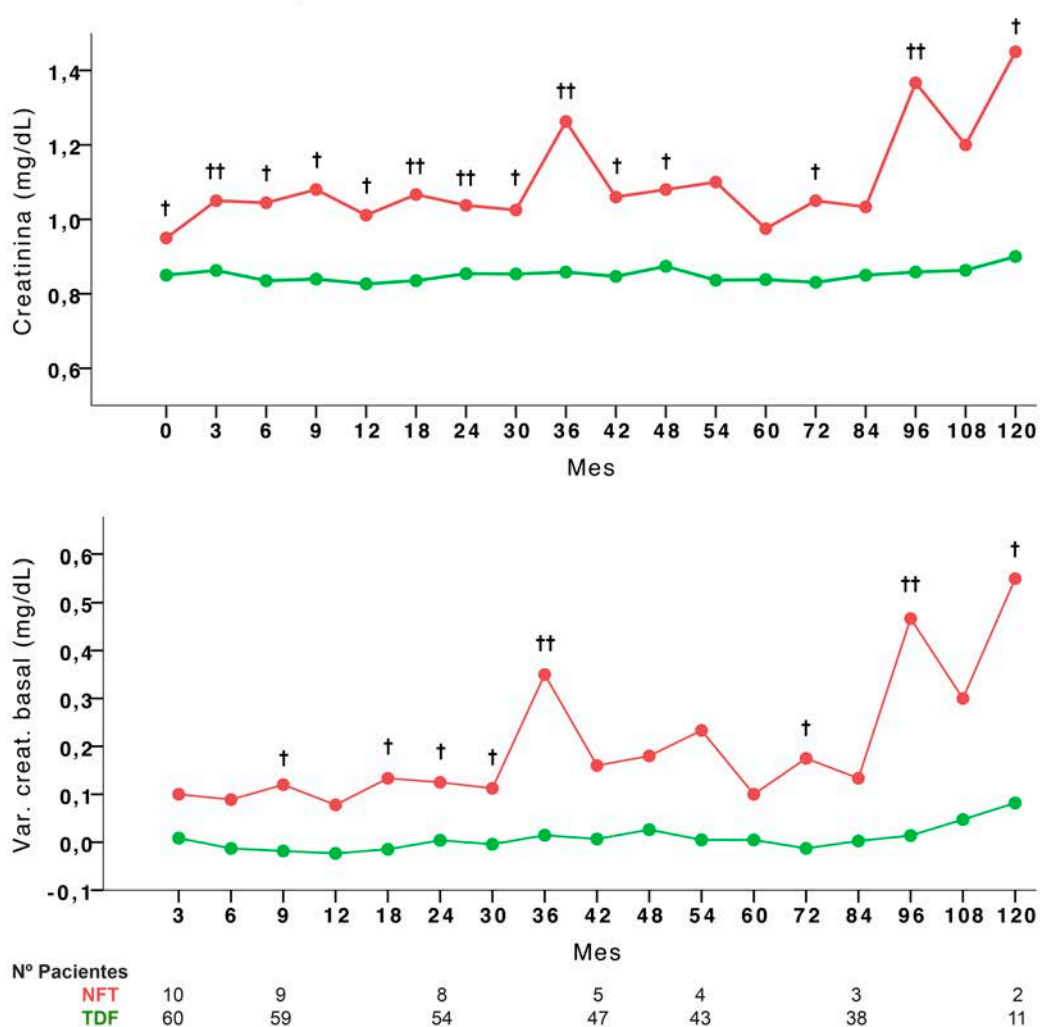
De forma similar, el FG estimado mediante la ecuación de CKD-EPI al inicio del estudio fue menor en los pacientes que desarrollaron nefrotoxicidad que en el resto del grupo, $87,2$ [RIC $83,2 - 92,7$] Vs $109,3$ [RIC $97,0 - 112,2$] mL/min/ $1,73m^2$ ($p = 0,0002$). Los FG fueron menores en el grupo de en todos los meses posteriores hasta

Figura 5.5.3.2 FGE con CKD-EPI y variación del FGE por CKD-EPI respecto al basal, en el tiempo (casos de NFT excluidos).



finalizar el seguimiento (Figura 5.5.4.2). Al igual que las variaciones de creatinina, las variaciones del FG respecto al basal mostraron diferencias entre grupos de forma significativa a partir del mes 9, con una tendencia a la disminución del mismo en los pacientes del grupo NFT superior al resto (Figura 5.5.4.2). En el mes 9 en el grupo NFT se produjo una disminución de $-9,51$ [RIC $-9,73 - -9,47$] Vs $0,00$ [RIC $-5,20 - +6,19$] mL/min/1,73m² ($p = 0,018$). En los meses 36 y 96 se produjeron descensos más marcados en el grupo NFT, de $-24,28$ [RIC $-37,69 - -5,84$] y $-32,93$ [RIC $-40,94 - -31,28$] mL/min/1,73m² respectivamente Vs $0,00$ [RIC $-7,95 - +5,98$] y $0,00$ [RIC $-12,08 - 5,68$] en los demás pacientes ($p = 0,001$ y $0,006$ respectivamente).

Figura 5.5.4.1 Creatinina sérica y variación de la creatinina sérica respecto a la basal, en el tiempo.

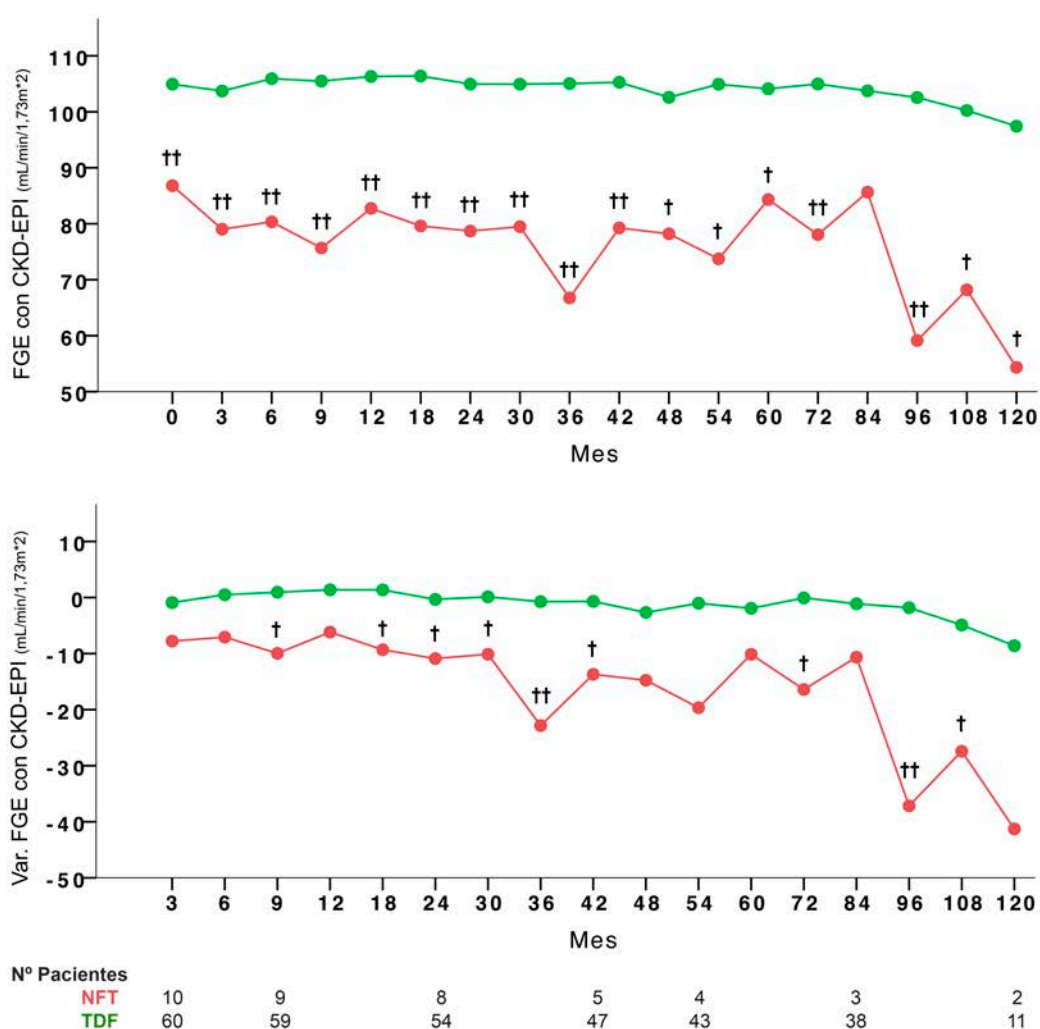


† Diferencias estadísticamente significativas con $p < 0,05$.

†† Diferencias estadísticamente significativas con $p < 0,01$.

NFT, grupo que desarrolla nefrotoxicidad; **TDF**, grupo TDF; Var. Creat., variación de creatinina.

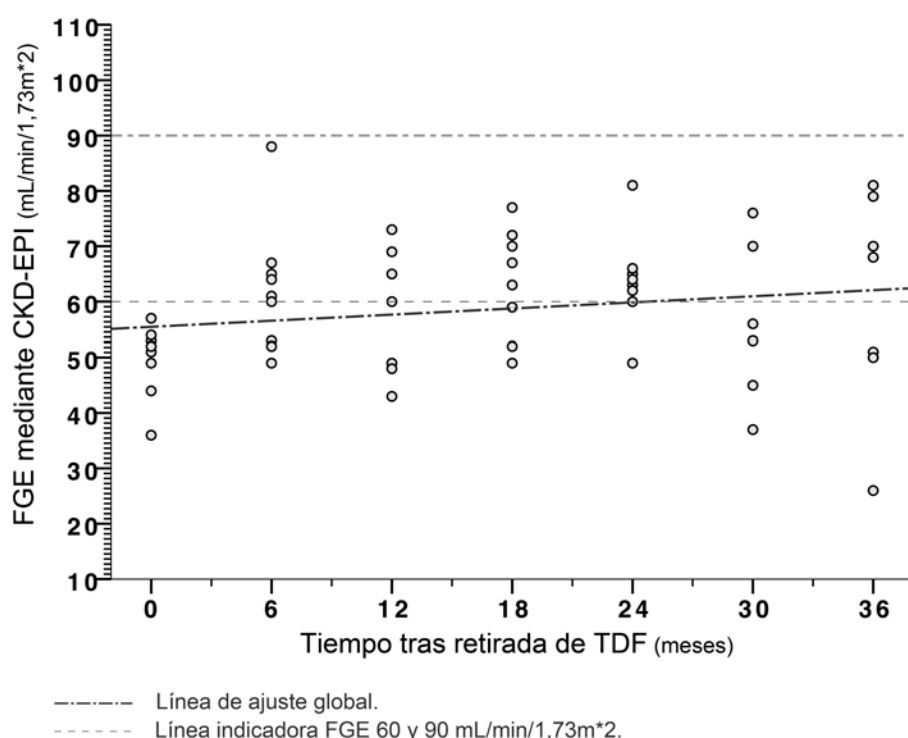
Figura 5.5.4.2 FGE con CKD-EPI y variación del FGE por CKD-EPI respecto al basal, en el tiempo.



6. EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL TRAS LA RETIRADA DE TDF EN LOS CASOS DE TOXICIDAD RENAL

En los pacientes que desarrollaron nefrotoxicidad, tras la retirada de TDF se recogieron los valores de las determinaciones de creatinina sérica en intervalos de 6 meses, con una mediana de seguimiento de 36 meses [RIC 28,5 - 36]. De forma global hubo una tendencia a la mejoría del FGE (Figura 5.6.1).

Figura 5.6.1. Dispersión de los FGE mediante CKD-EPI tras retirada de TDF en los sujetos que desarrollan NFT.



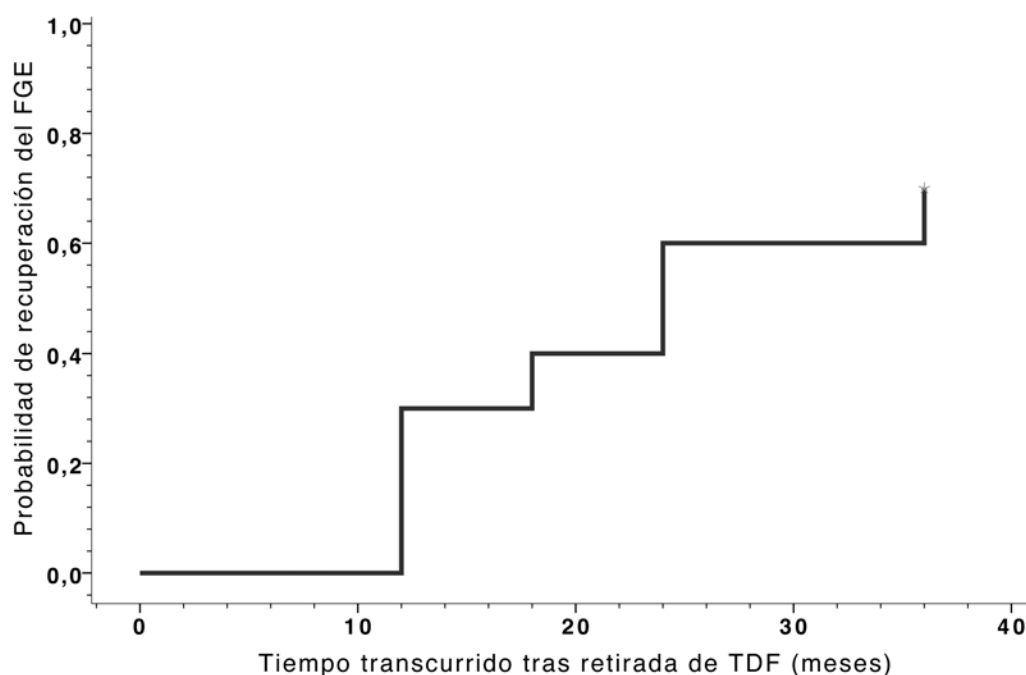
Se definió la recuperación de nefrotoxicidad en base a alcanzar un FGE por CKD-EPI superior a $60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ en al menos dos determinaciones consecutivas tras la retirada de TDF. Dicha recuperación tuvo lugar en un 70% de casos (7 pacientes; Figura 5.6.2), con una mediana de tiempo hasta alcanzarla de 18 meses [RIC 12 - 24]. No hubo pérdidas de seguimiento ni otro tipo de censura en dicho seguimiento salvo por la propia finalización del estudio.

La mediana de FGE mediante la ecuación de CKD-EPI en los pacientes que alcanzaron la recuperación del FGE fue de $68,3 \text{ mL/min/1,73m}^2$ [RIC 64,4 - 73,1], comparado con el FGE que presentaban al inicio del estudio de $88,9 \text{ mL/min/1,73m}^2$ [RIC 83,2 - 97,6]. Se continuó el seguimiento posteriormente hasta completar una mediana de

36 meses [RIC 24 - 36], periodo tras el cual presentaron un FGE de 68,3 mL/min/1,73m² (RIC 60,4 - 79,2).

De forma individual, ningún paciente consiguió alcanzar durante este periodo de seguimiento un FGE igual o superior al basal (Figura 5.6.3).

Figura 5.6.2. Porcentaje acumulado de pacientes que recuperan el FGE tras la retirada de TDF por toxicidad renal.



En cuanto a las características basales, se identificaron diferencias significativas entre los pacientes que presentaron recuperación de la función renal y los que no, en cuanto a la creatinina sérica basal (0,90 mg/dL [RIC 0,85 - 0,95] grupo con recuperación Vs 1,1 mg/dL [RIC 1,05 - 1,10]; $p = 0,03$). Aunque los FGE basales fueron mayores en el grupo en que se produjo recuperación, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas (CKDEPI basal $89,9 \pm 6,2$ mL/min/1,73m² en los que se recuperaron Vs $79,6 \pm 25,8$ mL/min/1,73m²; $p = 0,09$). Además, aunque de forma no estadísticamente significativa, los pacientes que se recuperaron presentaron menor edad ($47,6 \pm 13,1$ años Vs $53,2 \pm 37,7$ años; $p = 0,59$), mayor porcentaje de mujeres (42,9% Vs 0%; $p = 0,59$), menor frecuencia de HTA (14,3% Vs 66,7%; $p = 0,18$). Así mismo impresiona que podrían haber partido de una mejor situación inmunoviológica (linfocitos T CD4⁺ basales 350 ± 253 céls/mL Vs 263 ± 371 céls/mL; $p = 0,63$; carga viral basal < 50 copias/mL [RIC < 50 - 5.580] Vs < 50 copias/mL [RIC < 50 - 15.295]; $p = 0,88$). En el resto de parámetros basales no se han

detectado diferencias entre grupos a reseñar (Tabla 5.6.1). Por otra parte, el tiempo de tratamiento con TDF fue significativamente mayor en los pacientes que se recuperaron (72,1 meses [RIC 43,8 - 106,9] Vs 20,8 meses [RIC 13,1 - 29,9]; $p = 0,02$).

Dichas características se analizaron en un modelo de regresión de COX para detectar su papel sobre la recuperación del FGE sin detectar influencia estadísticamente significativa en ninguna de ellas. Otros factores descritos como predictores de recuperación como el FGE basal al iniciar TDF o el FGE al retirar TDF no presentaron tampoco significación estadística.

Solo dos parámetros presentaron significación estadística como predictor de recuperación de NFT en el modelo regresión de COX. El tiempo de exposición a TDF, tanto en el modelo univariante (HR 1,03 por cada mes; IC95% 1,002 - 1,05; $p = 0,03$) como multivariante (en el que no se modificó tras ajustar por HTA, edad, FGE basal y FGE al retirar TDF). La creatinina sérica basal, que fue significativa con una influencia de escasa relevancia en el modelo univariante (HR 0,00005; IC95% 0,0 - 0,79; $p = 0,045$), pero no en el multivariante (presentó múltiples factores de confusión: edad, HTA, FGE al retirar TDF y tiempo de tratamiento con TDF).

Figura 5.6.3. Dispersión de los FGE mediante CKD-EPI tras retirada de TDF en cada uno de los sujetos que desarrolló NFT.

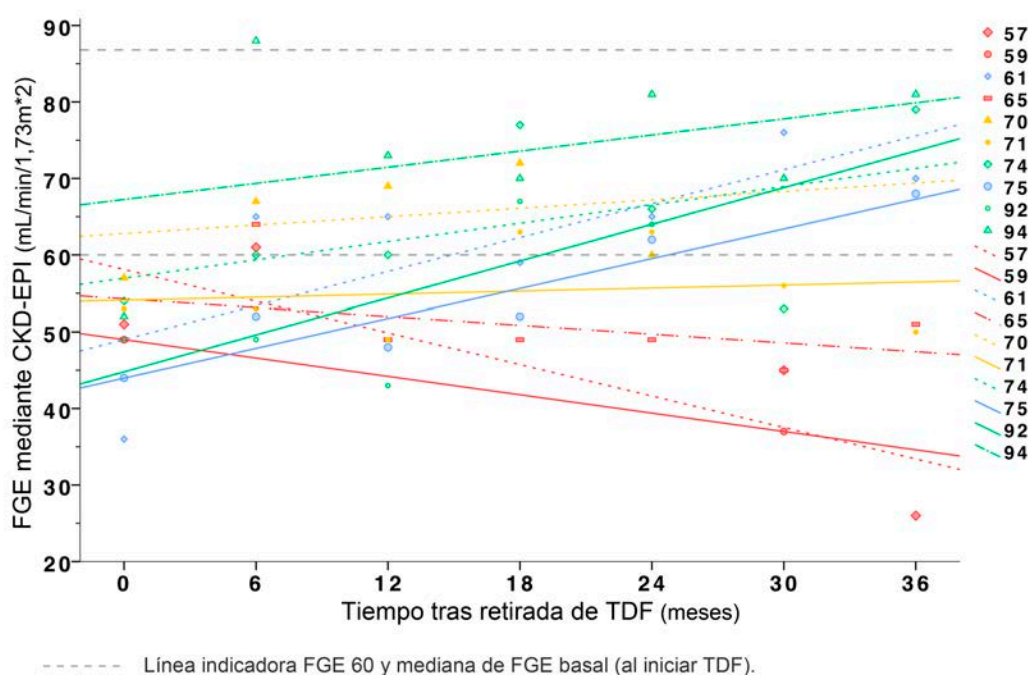


Tabla 5.6.1. Características epidemiológicas de los pacientes según presenten o no recuperación de la función renal tras la retirada de TDF.

Variables ^{*1}	Recuperación de NFT ^{*2} (n = 7)	Sin recuperación de NFT (n = 3)
Edad (años)	47,6 ^M [34,5 - 60,5]	53,2 ^M [15,8 - 90,6]
Varones	4 (57,1)	3 (100)
Hipertensión arterial	1 (14,3)	2 (66,7)
Diabetes mellitus	3 (42,9)	0 (0)
Tabaquismo activo	4 (57,1)	2 (66,7)
Dislipemia	1 (14,3)	0 (0)
Infección VHC	4 (57,1)	1 (33,3)
Infección VHB	3 (42,9)	2 (66,7)
Transmisión UDVP	0 (0)	1 (33,3)
T _{infección VIH} (años)	6,7 [6,4 - 9,1]	4,4 [4,4 - 10,7]
Pacientes "naive"	0 (0)	1 (33,3)
T _{TAR previo} ^{*3} (meses)	81,4 [74,0 - 84,4]	50,8 [48,8 - ·]
TAR con IP	4 (57,1)	2 (66,7)
Sida	2 (28,6)	1 (33,3)
CD4+ basales (cél/s/mL)	350 ^M [97 - 602]	263 ^M [0 - 634]
Nadir CD4+	138 ^M [57 - 219]	66 ^M [26 - 105]
Con CD4+ < 200	3 (42,9)	1 (33,3)
Con CD4+ < 100	1 (14,3)	0 (0)
Carga viral (copias/mL)	49 [49 - 5.580]	49 [49 - 15.295]
CV < 50 copias/mL	2 (28,6)	1 (33,3)
CV ≥ 100.000 copias/mL	1 (14,3)	0 (0)
Creatinina (mg/dl) [†]	0,90 [0,85 - 0,95]	1,1 [1,05 - 1,10]
MDRD (ml/min/1,73m ²)	80,46 ^M [74,9 - 86,0]	73,2 ^M [57,1 - 89,2]
CKD-EPI (ml/min/1,73m ²) [†]	89,9 ^M [83,7 - 96,1]	79,6 ^M [53,8 - 105,3]
Tiempo con TDF (meses)	72,1 [43,8 - 106,9]	20,8 [13,1 - 29,9]

[†] Presencia de diferencias estadísticamente significativas entre grupos con $p < 0,05$; $p = 0,033$ para creatinina, y $p = 0,009$ para CKD-EPI.

^M media (variables que siguen distribución normal).

^{*1} Se indican: para variables categóricas, frecuencia hallada y entre paréntesis porcentaje; para variables cuantitativas, media y entre corchetes intervalo de confianza del 95% en aquellas que siguen una distribución normal, y mediana y entre corchetes rango intercuartílico para aquellas que no siguen una distribución normal.

^{*2} Recuperación de NFT= alcanzar tras la retirada de TDF en ≥ 2 determinaciones consecutivas espaciadas ≥ 6 meses FGE > 60 mL/min/1,73m².

^{*3} Datos obtenidos tras seleccionar solo a pacientes pretratados.

CD4+, recuento de linfocitos T CD4+ (cél/s/mL); CKD-EPI, FGE mediante CKD-EPI; CV, carga viral plasmática (copias/mL); DVP, uso de drogas por vía parenteral; IP, inhibidor de la proteasa; MDRD, FGE mediante MDRD; NFT, nefrotoxicidad; T_{infección VIH}, tiempo transcurrido de la infección VIH desde su diagnóstico; T_{TAR}, tiempo transcurrido desde el primer TAR.

7. ESTUDIO DE LA VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LOS PARÁMETROS RENALES COMO PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO PRECOZ DE APARICIÓN DE TOXICIDAD RENAL

Se realizaron análisis de sensibilidad y especificidad empleando los parámetros renales estudiados. Se eligieron los valores obtenidos en los meses 3, 6 y 12 y se aplicaron los siguientes criterios:

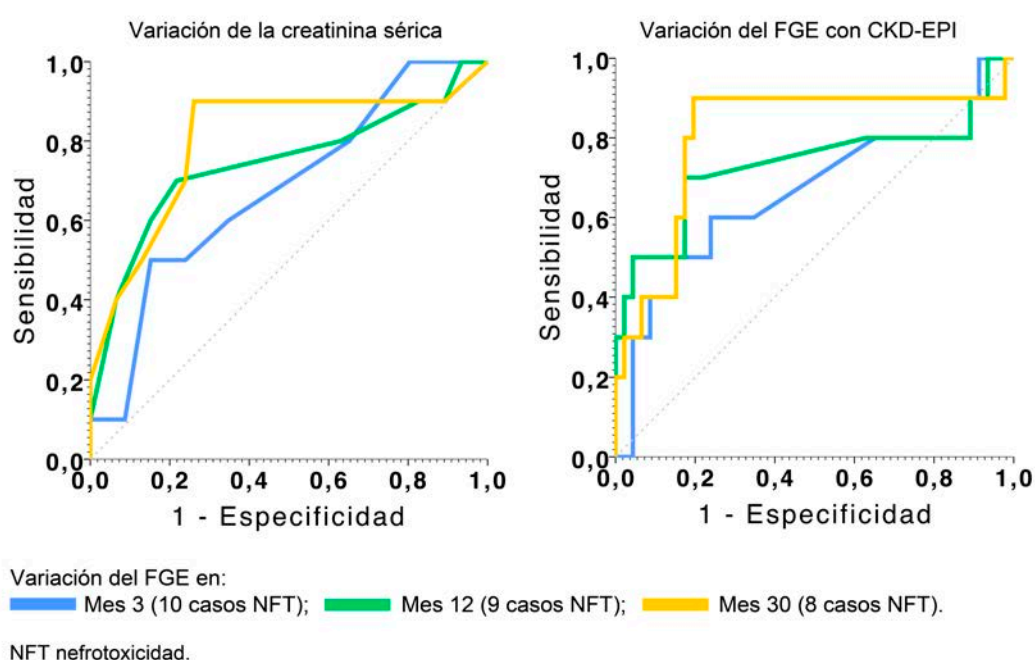
- Se incluyó sólo a pacientes del grupo TDF (único grupo con eventos de toxicidad renal atribuible al fármaco en estudio).
- Inclusión de al menos el 80% de los casos de nefrotoxicidad. En los meses 12 y 30 ya había tenido lugar uno y dos eventos de NFT respectivamente. Estos pacientes se manejaron incluyendo los valores de los parámetros renales en estudio en su determinación previa a la aparición de NFT (ejp. en el mes 30 el sujeto 59 ya había desarrollado NFT y se había retirado TDF en el mes 24; para el cálculo de la curva ROC en el mes 30 se incluyeron los valores de parámetros renales del mes 18 para dicho sujeto).
- En esos meses no se incluye ningún valor de creatinina de fin de estudio de los casos de nefrotoxicidad, pues sobreestimarían la rentabilidad diagnóstica y sería una circunstancia irreal como prueba diagnóstica al tratarse de un valor en el momento de retirada de TDF.
- En el caso de los meses 12 y 30, todos los parámetros renales obtenidos son al menos de los 6 meses previos a la aparición de toxicidad renal.
- En la elección de los puntos de corte óptimos para cada parámetro estudiado se priorizó la mayor especificidad (superior a 80%) sobre la sensibilidad.
- Se estudió la variación de los parámetros renales (variación de creatinina sérica y FGE mediante ecuación de CKD-EPI) respecto a sus valores basales en forma de porcentaje (apartado 5.7.2) para conseguir valores más homogéneos con una menor variabilidad interindividual.

7.1. Estudio de validez diagnóstica de la variación de creatinina sérica y del FGE mediante CKD-EPI respecto a sus valores basales, como indicadores de aparición de nefrotoxicidad

La variación de creatinina sérica y FGE mediante CKD-EPI respecto a sus valores basales al inicio del estudio fueron estudiados en los meses 3, 12 y 30 (Figura 5.7.1).

En la variación de creatinina, el mes que presenta mayor área bajo la curva (AUC) como predictor de aparición de nefrotoxicidad fue el mes 30 (AUC = 0,80 [IC95% 0,63 - 0,98]) y el que menor el mes 3 (AUC = 0,68 [IC95% 0,49 - 0,86]). Se optó por un punto de corte óptimo para variaciones de creatinina sérica superiores o iguales a +0,15mg/dL en el mes 3 (S50%, E85%), +0,10 mg/dL en el mes 12 (S60%, E85%) y + 0,15 mg/dL en el mes 30 (S50%, E87%).

Figura 5.7.1. Curvas ROC empleando las variaciones de creatinina y FGE respecto a sus valores basales.



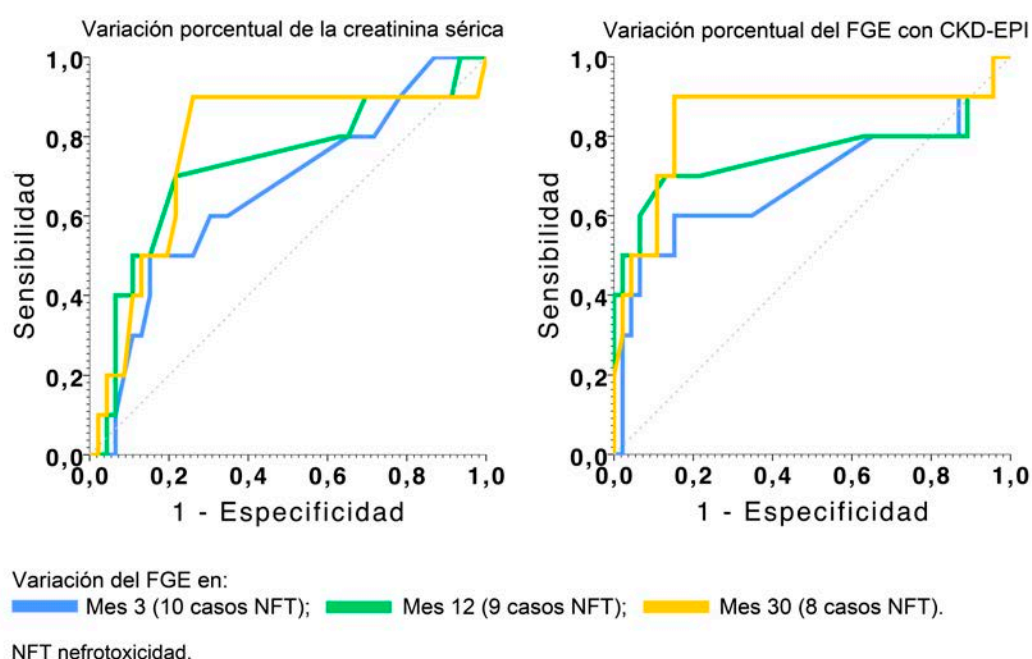
En cuanto a la variación del FGE mediante ecuación de CKD-EPI, el mes con mayor AUC fue el mes 30 (AUC = 0,81 [IC95% 0,63 - 0,99]) y el de menor AUC el mes 3 (AUC = 0,66 [IC95% 0,45 - 0,87]). Los puntos de corte elegidos como óptimos para los resultados obtenidos fueron variaciones menores o iguales a -12,1 ml/min/1,73m² en el mes 3 (S50%, E85%), -11,8 ml/min/1,73m² en el mes 12 (S50%, E96%) y -9,7 ml/min/1,73m² en el mes 30 (S80%, E80%).

7.2 Estudio de validez diagnóstica de la variación porcentual de creatinina sérica y del FGE mediante CKD-EPI respecto a sus valores basales, como indicadores de aparición de nefrotoxicidad

Se estudió la validez de las variaciones de creatinina sérica y FGE mediante ecuación de CKD-EPI como porcentaje respecto a sus valores basales (Figura 5.7.2).

La curva ROC con mayor AUC al estudiar el porcentaje de variación de creatinina sérica respecto a la basal fue en el mes 30 (AUC = 0,77 [IC95% 0,59 - 0,95]) y la menor en el mes 3 (AUC = 0,66 [IC95% 0,47 - 0,85]). Se eligieron como valores apropiados incrementos mayores o iguales a 17% en el mes 3 (S50%, E85%), 5% en el mes 12 (S50%, E85%) y 16% en el mes 30 (S50%, E87%).

Figura 5.7.2. Curvas ROC empleando las variaciones porcentuales de creatinina y FGE respecto a sus valores basales.



En el porcentaje de variación del FGE basal el mayor AUC fue en el mes 30 (AUC = 0,85 [IC95% 0,67 - 1,0]), y el menor en el mes 3 (AUC = 0,69 [IC95% 0,46 - 0,91]). Los valores elegidos como punto de corte óptimo fueron variaciones menores o iguales a -17% en el mes 3 (S50%, E93%), -11% en el mes 12 (S50-60%, E93%), y -12% en el mes 30 (S70%, E89%).

Tabla 5.7.1.1 Valores de la curva ROC para variaciones de creatinina sérica respecto a la basal.

Variables resultado de contraste	Positivo si \geq	Sensibilidad	1 - Especificidad
Variación de creatinina sérica en mes 3 respecto a la basal (mg/dL)	-1,30	1,00	1,00
	-0,10	1,00	0,80
	-0,05	0,80	0,65
	0,05	0,60	0,35
	0,10	0,50	0,24
	0,15	0,50	0,15
	0,20	0,10	0,09
	0,25	0,10	0,00
	1,30	0,00	0,00
Variación de creatinina sérica en mes 12 respecto a la basal (mg/dL)	-1,40	1,00	1,00
	-0,25	1,00	0,94
	-0,20	0,90	0,89
	-0,10	0,90	0,83
	-0,05	0,80	0,63
	0,05	0,70	0,22
	0,10	0,60	0,15
	0,15	0,40	0,07
	0,20	0,30	0,04
	0,25	0,10	0,00
	1,30	0,00	0,00
Variación de creatinina sérica en mes 30 respecto a la basal (mg/dL)	-1,20	1,00	1,00
	-0,20	0,90	0,89
	0,05	0,90	0,26
	0,10	0,70	0,24
	0,15	0,50	0,13
	0,20	0,40	0,07
	0,25	0,20	0,00
	0,30	0,10	0,00
	1,30	0,00	0,00

Tabla 5.7.1.2 Valores de la curva ROC para variaciones de FG estimado por CKD-EPI respecto al basal.

Variables resultado de contraste	Positivo si \leq	Sensibilidad	1 - Especificidad
Variación del FGE basal por CKDEPI en el mes 3 (mL/min/1,73m ²)	-29,11	0,00	0,00
	-26,10	0,00	0,02
	-23,00	0,00	0,04
	-21,52	0,10	0,04
	-21,07	0,20	0,04
	-20,35	0,30	0,04
	-17,44	0,30	0,09
	-17,19	0,40	0,09
	-13,04	0,40	0,15
	-12,09	0,50	0,15
	-10,27	0,50	0,24
	-9,63	0,60	0,24
	-2,62	0,60	0,35
	2,57	0,80	0,65
	12,42	0,80	0,89
	12,61	0,90	0,89
	13,07	0,90	0,91
	14,76	1,00	0,91
	28,84	1,00	1,00
Variación del FGE basal por CKDEPI en el mes 12 (mL/min/1,73m ²)	-22,12	0,00	0,00
	-21,08	0,10	0,00
	-19,48	0,20	0,00
	-17,89	0,30	0,00
	-15,14	0,30	0,02
	-12,41	0,40	0,02
	-12,10	0,40	0,04
	-11,78	0,50	0,04
	-9,95	0,50	0,17
	-9,49	0,60	0,17
	-8,61	0,70	0,17
	-3,00	0,70	0,22
	2,52	0,80	0,63
	13,20	0,80	0,89
	13,74	0,90	0,89
	19,72	0,90	0,94
	22,65	1,00	0,94
	35,66	1,00	1,00
Variación del FGE basal por CKDEPI en el mes 30 (mL/min/1,73m ²)	-24,75	0,00	0,00
	-22,44	0,10	0,00
	-20,97	0,20	0,00

Tabla 5.7.1.2 Valores de la curva ROC para variaciones de FG estimado por CKD-EPI respecto al basal.

Variables resultado de contraste	Positivo si \leq	Sensibilidad	1 - Especificidad
	-19,37	0,20	0,02
	-17,89	0,30	0,02
	-17,69	0,30	0,07
	-17,22	0,40	0,07
	-12,67	0,40	0,15
	-12,10	0,50	0,15
	-11,78	0,60	0,15
	-11,72	0,60	0,17
	-11,20	0,70	0,17
	-10,31	0,80	0,17
	-9,68	0,80	0,20
	-8,05	0,90	0,20
	2,70	0,90	0,67
	8,20	0,90	0,80
	13,52	0,90	0,91
	21,05	0,90	0,98
	22,47	1,00	0,98
	24,03	1,00	1,00

Tabla 5.7.2.1 Valores de la curva ROC para variaciones porcentuales de creatinina sérica respecto a la basal.

Variables resultado de contraste	Positivo si \geq	Sensibilidad	1 - Especificidad
Variación porcentual de creatinina sérica en mes 3 respecto a la basal (mg/dL)	-1,29	1,00	1,00
	-0,28	1,00	0,98
	-0,12	1,00	0,87
	-0,11	0,90	0,78
	-0,10	0,80	0,72
	-0,05	0,80	0,65
	0,05	0,60	0,35
	0,11	0,60	0,30
	0,12	0,50	0,26
	0,17	0,50	0,15
	0,19	0,40	0,15
	0,21	0,30	0,13
	0,24	0,30	0,11
	0,26	0,10	0,07
	0,28	0,00	0,07
	1,29	0,00	0,00
Variación porcentual de creatinina sérica en mes 12 respecto a la basal (mg/dL)	-1,38	1,00	1,00
	-0,37	1,00	0,98
	-0,26	1,00	0,94
	-0,24	0,90	0,91
	-0,11	0,90	0,70
	-0,10	0,80	0,65
	-0,05	0,80	0,63
	0,05	0,70	0,22
	0,11	0,50	0,15
	0,12	0,50	0,11
	0,13	0,40	0,11
	0,17	0,40	0,07
	0,20	0,30	0,07
	0,24	0,10	0,07
	0,26	0,10	0,04
	0,28	0,00	0,04
	1,29	0,00	0,00
Variación porcentual de creatinina sérica en mes 30 respecto a la basal (mg/dL)	-1,25	1,00	1,00
	-0,24	0,90	0,98
	-0,16	0,90	0,87
	0,05	0,90	0,26
	0,11	0,70	0,22

Tabla 5.7.2.1 Valores de la curva ROC para variaciones porcentuales de creatinina sérica respecto a la basal.

Variables resultado de contraste	Positivo si \geq	Sensibilidad	1 - Especificidad
	0,12	0,60	0,22
	0,13	0,50	0,20
	0,16	0,50	0,13
	0,19	0,40	0,13
	0,21	0,40	0,11
	0,24	0,20	0,09
	0,26	0,20	0,04
	0,28	0,10	0,04
	0,29	0,10	0,02
	0,32	0,00	0,02
	1,33	0,00	0,00

Tabla 5.7.2.2 Valores de la curva ROC para variaciones porcentuales de FG estimado por CKD-EPI respecto al basal.

Variables resultado de contraste	Positivo si \leq	Sensibilidad	1 - Especificidad
Variación porcentual del FGE por CKDEPI basal en mes 3 (mL/min/1,73m ²)	-1,26	0,00	0,00
	-0,26	0,00	0,02
	-0,24	0,10	0,02
	-0,24	0,20	0,02
	-0,23	0,30	0,02
	-0,21	0,30	0,04
	-0,20	0,40	0,04
	-0,19	0,40	0,07
	-0,17	0,50	0,07
	-0,12	0,50	0,15
	-0,12	0,60	0,15
	-0,02	0,60	0,35
	0,02	0,80	0,65
	0,13	0,80	0,87
	0,14	0,90	0,87
	0,15	0,90	0,96
	0,17	1,00	0,96
	0,26	1,00	0,98
	1,34	1,00	1,00
Variación porcentual del FGE por CKDEPI basal en mes 12 (mL/min/1,73m ²)	-1,25	0,00	0,00
	-0,23	0,10	0,00
	-0,20	0,30	0,00
	-0,17	0,40	0,00

Tabla 5.7.2.2 Valores de la curva ROC para variaciones porcentuales de FG estimado por CKD-EPI respecto al basal.

Variables resultado de contraste	Positivo si \leq	Sensibilidad	1 - Especificidad
	-0,15	0,40	0,02
	-0,13	0,50	0,02
	-0,11	0,50	0,07
	-0,11	0,60	0,07
	-0,11	0,60	0,07
	-0,10	0,70	0,13
	-0,03	0,70	0,22
	0,02	0,80	0,63
	0,14	0,80	0,89
	0,14	0,90	0,89
	0,22	0,90	0,96
	0,29	1,00	0,96
	0,38	1,00	0,98
	1,41	1,00	1,00
Variación porcentual del FGE por CKDEPI basal en mes 30 (mL/min/1,73m ²)	-1,27	0,00	0,00
	-0,26	0,10	0,00
	-0,23	0,20	0,00
	-0,22	0,20	0,00
	-0,22	0,30	0,02
	-0,21	0,40	0,02
	-0,19	0,40	0,04
	-0,17	0,50	0,04
	-0,14	0,50	0,11
	-0,13	0,60	0,11
	-0,12	0,70	0,11
	-0,11	0,70	0,15
	-0,11	0,80	0,15
	-0,11	0,90	0,15
	0,21	0,90	0,96
	0,26	1,00	0,96
	0,27	1,00	0,96
	1,27	1,00	1,00

VII. Discusión

En nuestro trabajo, el uso de tenofovir disoproxil fumarato (TDF) en pacientes con infección VIH se relaciona a largo plazo con una mayor incidencia de enfermedad renal crónica comparado con una cohorte control de similares características que no recibió TDF. Esto resultó ser particularmente importante en pacientes de edades más avanzadas y con ciertas comorbilidades, como hipertensión arterial y FGE más bajos al inicio del tratamiento. Así mismo, independientemente de la aparición de enfermedad renal crónica, el uso de TDF se relacionó de forma significativa con un descenso progresivo del FGE que no se objetivó hasta pasados 4 años desde el inicio del tratamiento.

TDF es un principio activo básico en el TAR de pacientes naive recomendado en las guías clínicas^{138,174}, y forma parte de la mayoría de los TAR de inicio⁹². Se ha mostrado como un fármaco seguro en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA)^{89,90,198}, pero desde la aprobación para su uso en el año 2000, son varios los estudios observacionales que sugieren la existencia de un efecto deletéreo sobre la función renal^{166,212,213}. Así mismo, en la práctica clínica diaria las guías clínicas recomiendan considerar suspender el fármaco en presencia de alteraciones de la función renal o signos de daño tubular^{137,138,174}.

Los ECA con TDF, que son los trabajos de mayor grado de evidencia no presentaban como objetivo primario la detección de alteraciones renales, si no la eficacia del tratamiento^{93,203,216}. Esto ha condicionado tiempos de seguimiento que podrían ser insuficientes para observar alteraciones renales clínicamente relevantes, y una selección de pacientes poco representativas de la práctica clínica diaria en cuanto a sus características epidemiológicas.

La infección causada por el VIH es en la actualidad una infección crónica³², con un tratamiento eficaz aunque no curativo y que debe tomarse de forma indefinida³⁸. De esta forma, en las últimas dos décadas se ha conseguido una reducción de la morbilidad relacionada con la infección que aproxima la esperanza de vida de los paciente en muchos casos a la de la población general⁶⁻⁹. Como consecuencia, se está produciendo un incremento de la prevalencia de la infección y de la edad de los pacientes. Además, estos cambios en la historia natural de la enfermedad están dirigiendo la atención poco a poco hacia comorbilidades que previamente bien pasaban más desapercibidas bajo las complicaciones mayores relacionadas con la infección, o bien no tenían tiempo de manifestarse. Por todo ello han cobrado importancia los trabajos dirigidos al estudio de enfermedades crónicas, como la enfermedad renal crónica, que se observan en el envejecimiento acelerado de esta

población³⁹, y que cobran relevancia en el largo plazo del seguimiento habitual de estos pacientes.

Por otra parte, el TAR ha vivido varios escenarios completamente distintos en cuanto a las recomendaciones del momento de inicio, regidos por la morbimortalidad relacionada con la infección VIH y por la toxicidad derivada de su tratamiento. En 2014 se recomienda de forma general su inicio independientemente de la situación inmunoviológica del paciente en ausencia de otras contraindicaciones^{84,85,87}. Esto hace previsible un rápido incremento de los pacientes que recibirán TAR durante muchos años y en los que cobrará importancia disponer de más información sobre potenciales efectos secundarios a largo plazo.

Como consecuencia de todo lo previo, los resultados de nuestro estudio pretenden complementar la información disponible sobre la seguridad renal en pacientes que reciben TDF. En este sentido nuestro estudio aporta información sobre el deterioro de función renal con consecuencias clínicas en la morbimortalidad de pacientes en tratamiento con TDF, como lo es alcanzar un FGE $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$, en lugar de las variaciones discretas del FGE referidas en la gran mayoría de los trabajos, cuyas implicaciones clínicas son más difíciles de interpretar. Además se ha intentado aproximar la información a la realidad de la práctica clínica incluyendo pacientes de una forma mucho menos restrictiva que en los ECA, y durante un tiempo de seguimiento muy superior al de los trabajos publicados hasta la fecha. La hipótesis nula de la que se partió fue de la ausencia de diferencias en la aparición de deterioro de función renal clínicamente relevante (FG estimado con la ecuación de MDRD $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$) bajo tratamiento con un TAR que contenga TDF comparado con otros TAR que no lo contengan.

1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LOS GRUPOS COMPARADOS

En nuestro estudio, los grupos TDF y control no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre la mayoría de las características basales (Tabla 5.1.1), y en ningún caso en los parámetros renales basales.

La creatinina sérica media del total de los pacientes de la muestra fue de $0,9 \pm 0,1 \text{ mg/dL}$, lo que supuso un FG estimado mediante la ecuación de CKD-EPI de $104,2 \pm 11,4 \text{ mL/min/1,73m}^2$ y de $92,0 \pm 9,7 \text{ mL/min/1,73m}^2$ mediante MDRD, sin diferencias

entre grupo TDF y grupo control. Esto concuerda con el criterio de inclusión de los pacientes en nuestro trabajo de un FGE mediante MDRD $> 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$, que es similar del de la mayoría de los trabajos publicados. Sin embargo, los FGE basales de la mayoría de estudios incluidos en el meta-análisis más relevante que estudió el perfil de seguridad de TDF²⁰³, se encontraban por encima de los $100 \text{ mL/min/1,73m}^2$, que es bastante superior al nuestro, y que sugiere una población más seleccionada en tanto que presentan una mayor reserva funcional renal. En otros ECA directamente no se informa de las características renales basales de los pacientes al margen de sus criterios de inclusión. En estudios de cohortes que estudian el posible efecto nefrotóxico de TDF, los FGE basales de los pacientes al iniciar TDF son más próximos a los nuestros, con cifras en torno a $97 \text{ mL/min/1,73m}^2$ [RIC 2 - 113]²⁴². Como consecuencia, la función renal de nuestros sujetos se aproxima más a los de estudios observacionales, menos restrictivos en sus criterios de inclusión y con poblaciones más próximas a la realidad de la práctica clínica, y en los que hay más indicios del papel nefrotóxico de TDF.

En cuanto a la ecuación para la selección de pacientes y la monitorización del FGE se utilizó la ecuación de MDRD. Aunque actualmente ya es generalizada la recomendación de la ecuación de CKD-EPI como estimador del FG^{137,138}, especialmente en FG por encima de $60 \text{ mL/min/1,73m}^2$, en el momento del inicio del estudio dicha ecuación no estaba desarrollada. No obstante, la ecuación de MDRD parece que podría ser más precisa en FG por debajo de $60 \text{ mL/min/1,73m}^2$, que incluyen los FG a confirmar en los casos en que se diagnosticó NFT. Llama la atención que en la mayoría de los ECA (incluidos los más recientes como el de Sax et al en 2009⁹¹ y el estudio SINGLE en 2013⁹³) se emplee la ecuación de Cockcroft-Gault (CG) como estimador del aclaramiento de creatinina. Esta ecuación sobreestima el FG y su uso no se recomienda con los métodos de determinación de creatinina sérica que se emplean en la mayoría de laboratorios desde hace varios años. El uso mayoritario de CG en la mayoría de ECA se debe a que la "Food and Drug Administration" en Estados Unidos ha empleado dicha ecuación como referencia para el ajuste de dosis de fármacos según la función renal. Este hecho hace que la capacidad en estos trabajos para detectar descensos del FG que se reporten como efectos adversos sea menor, y que de haber tenido lugar hayan podido pasar desapercibidos.

Sobre las comorbilidades más directamente relacionadas con la aparición de enfermedad renal crónica, nuestros pacientes presentaban una prevalencia de hipertensión arterial global del 7%, con mayor número de hipertensos en el grupo que

recibió TDF que en el grupo control, aunque sin diferencias estadísticamente significativas (8,6% Vs 5,2%; $p = 0,51$). Así mismo la frecuencia de diabetes mellitus fue de 15,6% en la muestra global, con una distribución uniforme entre grupos.

No obstante, sí que se detectaron diferencias significativas en cuanto a la presencia de infección crónica por VHB, con un porcentaje mayor en el grupo que recibió TDF (30% vs 2,4%; $p = 0,0001$). Este resultado era de esperar dada la eficacia de TDF en el tratamiento de la infección crónica por VHB, y que el inicio del estudio tuvo lugar próximo a la aprobación de TDF en nuestro medio. Esto probablemente favoreció un sesgo de prescripción por el que tendió a iniciarse TDF en un mayor número de sujetos con infección crónica por el VHB respecto a los que no la tenían, con el consiguiente incremento de la prevalencia en este grupo. En cuanto a la infección crónica por VHC, hubo mayor número de pacientes en el grupo TDF que en el control, pero sin diferencias estadísticamente significativas (45,7% Vs 31%; $p = 0,09$), y probablemente relacionado con la vía de transmisión del VIH (UDVP en 47,1% del grupo TDF Vs 36,2% del grupo control; $p = 0,21$). Estas diferencias entre las prevalencias de hepatitis víricas crónicas pudo haber condicionado una mayor facilidad para el deterioro de función renal en el grupo que recibió TDF, pero en el grupo que recibió TDF de las dos infecciones solo hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mayor prevalencia de VHB. Aunque tanto el VHB como el VHC se han visto relacionados con nefropatía en los pacientes con infección VIH^{116,122,123}, solo la infección por el VHC se ha identificado como factor independiente de progresión a ERC en pacientes con infección VIH²⁴³. En los ECA que estudian comparativamente TDF, es frecuente que la presencia de infección crónica por VHB y/o VHC (o previsión de necesidad del tratamiento de la misma), sean criterios de exclusión, lo que explica su menor (o inexistente) prevalencia. De tener algún papel sobre el fenómeno en estudio, esto podría limitar la comparación con pacientes de nuestro medio, pues se estima que entre un 10 y un 20% de los pacientes infectados por el VIH presentan coinfección activa por el VHB^{244,245}, y un 25% coinfección por el VHC²⁴⁵ (cifra que en nuestro medio ha llegado a alcanzar un 77%²⁴⁸).

Así mismo hemos encontrado diferencias entre grupos en cuanto al tiempo de infección VIH (9,8 años [RIC 4,6 - 13,2] en grupo TDF Vs 5,0 años [RIC 1,7 - 11] en grupo control; $p = 0,01$), número de pacientes naive (12,9% grupo TDF Vs 32,8% en grupo control; $p = 0,007$) y el tiempo desde el inicio del primer TAR (81,6 meses RIC

[26,6 - 109,9] en grupo TDF Vs 31,2 meses [RIC 0,0 - 71,3] en el grupo control; $p = 0,0001$). Estas diferencias nos indican que los pacientes que recibieron TDF fueron pacientes de mayor tiempo de evolución de infección y con una mayor carga de TAR previa. Estos hallazgos también eran de esperar, pues el inicio del estudio tuvo lugar próximo a la aprobación de TDF (año 2002), y en aquel momento las recomendaciones de Gesida sobre TAR no situaban a TDF entre los fármacos de elección como primera pauta de TAR y quedaba relegado a un fármaco de rescate²⁴⁹. Esto llevó a lo que sería un segundo sesgo de prescripción, por el que es muy probable que los pacientes que iniciaron TDF próximo al inicio del estudio, la decisión de iniciar del mismo vino determinada bien por la necesidad de un cambio a un TAR de menor toxicidad o bien por la necesidad de un fármaco de rescate, que en cualquier caso implica que se trate de un paciente pretratado, mal adherente con las consiguientes resistencias a TAR previos, etc. Además el hecho de haber recibido previamente ITIAN más tóxicos durante periodos prolongados, podría haber condicionado cierto grado de toxicidad mitocondrial previa al inicio de TDF⁹⁹, con implicaciones difíciles de precisar sobre la posible toxicidad posterior relacionada con el uso de TDF. Estas diferencias de tiempos de TAR previos o de evolución de la infección VIH presentes entre grupo TDF y grupo control, no se detectaron entre los que desarrollaron NFT Vs resto del grupo TDF (Tiempo TAR previo: 65,6 meses [RIC 40,5, 90,6] Vs 81,6 meses [26,6, 109,9], $p = 0,20$; Tiempo de infección VIH: $7,8 \pm 3,1$ años IC95% Vs 9,8 años [RIC 4,6, 13,2], $p = 0,33$), ni Vs resto de la muestra (Tiempo de TAR 74,6 meses [RIC 40,4, 102,4], $p = 0,19$; tiempo infección VIH 7,8 años [RIC 2,9, 12,5], $p = 0,99$). Además en el análisis univariante no fueron factores de riesgo de aparición de toxicidad renal. No obstante, en el meta-análisis realizado por Cooper et al en 2010²⁰³, los estudios que incluyeron pacientes pretratados tendían a mostrar un mayor deterioro del FGE mediante Cockcroft-Gault que en aquellos que incluían pacientes naive, aunque con diferencias no significativas ($-2,5$ Vs $-5,15$ mL/min; $p > 0,05$).

Los paciente del grupo TDF se empleó con mayor frecuencia a un IP que en el grupo control (62,8% Vs 24,1%; $p = 0,001$), a expensas de LPV (50,0% en grupo TDF Vs 17,2% en grupo control; $p = 0,0001$). Dicho fármaco era en esa época, y sigue siendo en la actualidad, un fármaco de rescate en paciente con fracasos a TAR con barrera genética más baja. Contrariamente, en el grupo control se emplearon más ITINAN que en el grupo TDF (89,6 Vs 41,4%; $p = 0,004$) a expensas de EFV, lo cual no se ha relacionado con un mayor o menor riesgo de enfermedad renal. Ya hemos mencionado el uso de TDF como fármaco de rescate, por lo que consideramos que

esta indicación probablemente condicionó también este sesgo de prescripción. Hay precedentes superponibles en otros estudios de cohortes, en que los pacientes que reciben TDF reciben concomitantemente más IP (y más concretamente a expensas de LPV^{135,201}), que los pacientes que no lo reciben²¹³. El uso de IP se ha visto relacionado con un mayor potencial de toxicidad renal al asociarse con TDF, y aunque los ECA indican que es un evento poco frecuente²³⁸, en estudios observacionales los resultados son heterogéneos y en algunos casos sugieren el papel de LPV y ATV como factores independientes de TDF para el deterioro de función renal²³² e incluso aparición de enfermedad renal crónica en el caso de LPV¹⁶⁶.

En cuanto al resto de análogos de nucleósidos, se estudió de forma específica la asociación de ddl con TDF. Aunque actualmente no se recomienda su uso conjunto por relacionarse con un mayor potencial de toxicidad y otros efectos secundarios^{233,235-237}, en el momento del estudio dichos efectos no se conocían y la asociación no se desaconsejaba. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre pacientes que desarrollaron NFT y el resto del grupo TDF (30% Vs 21,7%), y en el análisis univariante no se mostró como factor predictor de NFT (HR 0,74; 0,19 - 2,87 IC95%; p = 0,66).

Los pacientes incluidos en este trabajo presentaron una edad media de $40,7 \pm 4,2$ años, que de forma global es superponible a las edades de otros estudios prospectivos que comparan TDF con otros fármacos antirretrovirales. En el caso de los ECA, son varios los ejemplos en los que las edades de los sujetos incluidos fueron menores, con una mediana de edad de 36 años en el trabajo de Gallant et al⁹⁰ en 2004, y más recientemente en el estudio SINGLE de 35 años⁹³. En los ECA realizados con TDF como profilaxis en la transmisión de la infección VIH, de forma global las edades son claramente inferiores, con medianas de edad que oscilan entre los 23 y los 38 años^{92,93}. Esto contrasta con los trabajos que estudian la reversibilidad en pacientes en que se suspende TDF por daño renal, en los que los sujetos presentan medianas de edad más avanzadas (entre 45 y 55 años)^{240,242,246}. Estos hechos limitan las posibilidades de encontrar daño renal relacionado con TDF en estudios con sujetos más jóvenes (como los ECA), y aumenta la sensibilidad de trabajos con sujetos de edades más avanzadas, como es nuestro caso, y como es la tendencia general de los pacientes en seguimiento en las Unidades VIH.

En cuanto al sexo, fueron en su mayoría varones (77,3%), sin diferencias significativas entre grupos. Esta cifra es similar a las muestras de estudios de TDF tanto comparativos como en su uso como profilaxis. Disponemos de ejemplos que oscilan

desde un 53% en el trabajo de Campbell et al¹¹⁷ y un 100% en el trabajo de Kinai et al²²⁰. Así mismo, concuerda con los datos de la Comunidad de Madrid, en que el 83,7% de los nuevos diagnósticos entre 2007 y 2013 fueron varones²⁷.

Cabe mencionar que en el trabajo ninguno de los pacientes era de raza negra, factor independiente de evolución a ERC que podría limitar la generalización de estos resultados a este grupo de la población.

2. INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD RENAL Y VARIACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR ESTIMADO

Los pacientes que recibieron TDF presentaron una incidencia de enfermedad renal (también referida en el trabajo como toxicidad renal o nefrotoxicidad) significativamente superior a la del grupo control, con un total de 10 casos de toxicidad renal (70 expuestos) en el grupo TDF, frente a ningún caso en el grupo control (58 expuestos), tras una mediana de seguimiento de 7,6 años ($p = 0,005$, log rank). La incidencia acumulada de casos de NFT en el grupo TDF fue de 14,3 casos de NFT por cada 100 pacientes durante una mediana de seguimiento de 7,7 años, y una tasa de incidencia de 2,2 casos de NFT por cada 100 pacientes y año (IC95% 0,85 - 3,62). Los casos de NFT se agruparon cronológicamente al inicio del estudio (primeros 4 años) y al final del seguimiento (últimos 4 años), quedando entre medias un periodo de 4 años en los que apenas tuvieron lugar eventos de NFT. Estos resultados sugieren la presencia de una toxicidad renal precoz y otra tardía, que podrían tener una base fisiopatológica diferente, aunque esto no ha sido objetivo del presente estudio ni se ha descrito previamente. Dichas diferencias en los tiempos de presentación nos llevó a estudiar de forma separada las características epidemiológicas de los pacientes en función del momento de presentación de la NFT (precoz si antes de 43,2 meses de tratamiento, tardía si posterior), sin encontrar diferencias significativas entre grupos, aunque entendemos que el número de eventos es demasiado pequeño para poder encontrarlas o extraer algún tipo de conclusión a este respecto.

Independientemente de los casos de NFT, a partir del mes 48 fue habitual encontrar descensos del FGE mediante CKD-EPI significativamente mayores en el grupo que recibió TDF. Tras retirar del análisis a los pacientes que desarrollaron NFT (para evitar exagerar las diferencias), el grupo que recibió TDF presentó a lo largo de

varios meses a partir del cuarto año un descenso del FGE mayor comparado con el grupo control (en mes 48: 0,00 [RIC -10,86 - 0,00] TDF Vs +4,92 [RIC -5,08 - +12,23] mL/min/1,73m² control; p = 0,007). Estas diferencias entre grupos se incrementaban y mantenían significativas con el transcurso del tiempo, alcanzando diferencias máximas en el mes 120 (-7,76 [RIC -18,42 - +2,79] mL/min/1,73m² grupo TDF Vs +8,55 [RIC 0,00 - +17,47] mL/min/1,73m² grupo control; p = 0,036). En vista de estos resultados, creemos que independientemente de que se produzca un deterioro marcado de la función renal (alcanzar un FGE < 60 mL/min/1,73m², que se definió como NFT), el uso de TDF se asocia a largo plazo con un descenso lento y progresivo del FGE.

Los niveles de creatinina sérica dependen de varios factores fisiológicos entre los cuales destaca la masa muscular. Por ello, a diferencia de la mayoría de trabajos publicados, se incluyó en la recogida de datos el peso en cada visita, así como la talla al inicio del estudio. Al inicio del estudio el peso e IMC basales fueron ligeramente superiores en el grupo TDF aunque sin diferencias estadísticamente significativas (65,0 Kg [RIC 58,2 - 72,0] grupo TDF Vs 69,0 Kg [RIC 59,0, 78,0] grupo control, p = 0,18; 22,96 Kg/m² [RIC 21,1, 24,7] grupo TDF Vs 23,7 Kg/m² [RIC 21,3, 26,0] grupo control, p = 0,09). Así mismo, al finalizar el seguimiento, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la variación del peso ni del IMC respecto a sus valores basales.

En el meta-análisis que incluye los estudios más relevantes que comparan TDF con otros antirretrovirales entre 2001 y 2009²⁰³, se encuentran descensos significativamente mayores del FGE mediante CG en los pacientes que recibieron TDF que en los que no (3,92 ± 1,79 mL/min IC95%) y mayor riesgo de daño renal agudo (0,7 ± 0,5% IC95%), pero no encuentra mayor incidencia de ERC ni FGE < 60 mL/min/1,73m². ECA posteriores, no reportan alteraciones renales o sólo indican que los efectos adversos renales fueron poco comunes sin llegar a cuantificarlos^{93,216}. Algunos trabajos observacionales también han detectado descensos sutiles del FGE con el uso de TDF en los primeros dos años de tratamiento, como en el trabajo de Young et al²²⁴ con -5,7 mL/min en el grupo TDF vs +2,6 mL/min en el grupo control (p = 0,001), o el de Winston et al²²⁶ con -5,6 mL/min Vs +1,26 mL/min respectivamente (p = 0,002). Estos trabajos sugieren que las alteraciones de la función renal son leves, con ligeras modificaciones del FGE de significancia clínica controvertida, y que dichos hallazgos no son concluyentes para limitar el uso de TDF ni relacionarlo con un mayor riesgo de toxicidad renal. Nuestros resultados también comparten la magnitud

de las diferencias sutiles en las variaciones del FG (tras excluir los casos de NFT en el análisis), que en nuestro caso objetivamos a partir del mes 48. El hecho de encontrar dichas diferencias tan tardíamente, comparado con el tiempo de seguimiento de los trabajos descritos, probablemente se deba al menor tamaño de nuestra muestra, detectándose solo cuando son más evidentes en un mayor número de pacientes y en mayor magnitud.

Los resultados de los ECA contrastan con los hallazgos de estudios observacionales. En estos trabajos sí que se observan descensos mayores del FG, equiparables a los de nuestro trabajo. En el estudio de cohortes prospectivo internacional D:A:D publicado en 2012¹⁶⁶ se siguieron 22.603 personas con infección VIH y Ccr basal ≥ 90 mL/min durante una mediana de 4,5 años, y el uso de TDF fue un predictor independiente de progresión a un FGE ≤ 70 mL/min, con descensos del Ccr > 20 mL/min. En este estudio, la ecuación que se empleó para estimar el Ccr fue la de CG, que como se ha mencionado anteriormente sobreestima el FG, por lo que los descensos podrían haber alcanzado Ccr menores de 60 mL/min sin haber sido detectados. En la cohorte retrospectiva de Monteagudo-Chu et al²¹³ se comparó TDF con abacavir como control en una muestra de 230 pacientes, y solo el grupo que recibió TDF presentó ERC con FGE mediante MDRD < 60 mL/min/1,73m² (5,8% Vs 0,0%; $p = 0,028$, log rank). El proyecto SCOLTA²¹², es un estudio de cohortes prospectivo multicéntrico italiano dirigido a la vigilancia de aparición de efectos adversos con antirretrovirales. Estudió a 354 pacientes que habían recibido TDF, y en estos la incidencia del evento definitorio de daño renal definido por elevaciones de creatinina entre $>1,5$ y ≤ 3 , o >3 y ≤ 6 veces el límite superior de la normalidad, fueron de $1,1 \pm 0,1$ IC95% y $0,5 \pm 0,1$ IC95% por cada 100 personas/año respectivamente. Nuestros resultados se aproximan a los de estos trabajos en tanto que también hemos detectado una mayor incidencia de deterioro de función renal de relevancia clínica (FG < 60 mL/min/1,73m²). En otros trabajos observacionales se observó una mayor incidencia de fracaso renal o ERC en el grupo TDF aunque sin diferencias significativas entre grupo TDF y grupo control, aunque sí fueron significativas en cuanto al descenso del FGE^{224,226}.

La incidencia de casos de NFT de nuestro trabajo es superior a la de otros estudios de características similares, aunque son difíciles de comparar, principalmente por los distintos criterios de inclusión, por la definición de NFT y por la distribución de la aparición de NFT en los dos extremos del seguimiento (primeros y últimos años). En el estudio retrospectivo de Monteagudo-Chu²⁴¹, siete de los 111 pacientes que

iniciaron TDF alcanzaron un FGE mediante MDRD $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ tras una mediana de tratamiento de 1,7 años, frente a 2 casos de los 119 pacientes del grupo control tras una mediana de seguimiento de 2,1 años. Cabe reseñar que dichos sujetos presentaban unas edades medias próximas a los 52 años al inicio del estudio comparado con los 40,7 de nuestra muestra. En la cohorte D:A:D¹⁶⁶ se detectó una tasa de incidencia de descensos del FG por debajo de 70 mL/min de 0,5 casos por cada 100 personas y año, y de ERC (definida por FGE $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$) de 1,33 casos/1.000 personas/año de seguimiento (IC95% 1,10 - 1,56) en muestra global (independientemente del TAR recibido). Hay que tener en cuenta que este estudio presentaba como criterio de inclusión un Ccr mediante CG $\geq 90 \text{ mL/min}$ y que fue mediante CG que se estudió la evolución de la función renal. Nuestro trabajo presentó un 11,7% de pacientes con un Ccr basal $< 90 \text{ mL/min}$ (10% grupo TDF Vs 13,8% grupo control, $p = 0,51$), por lo que las muestras no son completamente equiparables. Otros trabajos emplean la creatinina como criterio de NFT y por lo tanto no consideramos que sean comparables^{212,247}. Creemos que nuestro mayor tiempo de seguimiento podría ser una de las razones de que nuestro trabajo presente una incidencia superior, pues como se ha mencionado los eventos de NFT tendieron a agruparse al principio y al final del seguimiento. Probablemente solo tras tiempos de seguimiento superiores a 48 meses se observa el segundo “pico” de eventos de toxicidad renal, y hasta la fecha no hemos encontrado trabajos que se prolonguen tanto tiempo.

En nuestro trabajo se produjo una mediana de seguimiento de 7,6 años [RIC 4,1 - 9,0], sin diferencias significativas en los tiempos de seguimiento entre grupos TDF y control. Además, el tiempo de tratamiento con TDF hasta la aparición de NFT fue de 3,6 años [RIC 2,8 - 8,4]. El tiempo de seguimiento es una de las principales limitaciones de los estudios registrados hasta la fecha, especialmente cuando el objetivo es detectar deterioros de la función renal con implicaciones clínicas relevantes (FGE $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$), pues se trata de un proceso progresivo y con una gran variabilidad en el tiempo de progresión¹²⁷. Todo ello hace imposible determinar el tiempo de seguimiento mínimo para poder detectar este tipo de eventos. Una aproximación del tiempo hasta la aparición de NFT se puede obtener de los trabajos que estudian la recuperación del FG tras la retirada de TDF, en los que la mediana de tiempo de tratamiento con TDF hasta aparición de toxicidad renal se aproxima más a nuestros resultados, siendo en el estudio de Wever et al de 30 meses [RIC 14 - 42]²⁴⁰.

Si comparamos nuestro tiempo de seguimiento con los de otros trabajos, no encontramos tiempos tan prolongados. Tal es el caso de los trabajos incluidos en el meta-análisis de Cooper et al²⁰³ y otros ECA posteriores^{93,216}, en los que la mediana de seguimiento se sitúa en 60 semanas (mínimo de 24 semanas y máximo de 43 meses). Los tiempos de seguimiento son mayores en los estudios observacionales, principalmente en el estudio D:A:D¹⁶⁶ con una mediana de seguimiento de 4,5 años [RIC 2,7 - 6,1]. En otros estudios observacionales los tiempos de seguimiento son también recortados a menos de dos años (media de 19,5 ± 11,5 meses en el proyecto SCOLTA²¹², mediana próxima a 2 años en el trabajo de Monteagudo et al²¹³). Al revisar la literatura, se pone de manifiesto que a menor tiempo de seguimiento, las posibles diferencias encontradas son más sutiles y de relevancia clínica más controvertida. Es en estos estudios observacionales con mayores tiempos de seguimiento en los que se han observado con más frecuencia efectos adversos renales clínicamente relevantes con el uso de TDF.

Además, en los casos en que se detectaron descensos marcados del FG, el tiempo de tratamiento con TDF hasta la aparición de toxicidad renal fue en general próximo a 10 meses en un rango que osciló entre 1 y 29 meses^{212,232}. Dichos trabajos identificarían a los pacientes que desarrollan NFT en los primeros 48 meses de seguimiento de nuestro trabajo (NFT precoz), pero no a los que la desarrollan tardíamente, infraestimando la incidencia de toxicidad renal relacionada con el uso de TDF.

Por todo lo previo, el hecho de que nuestro trabajo presente un tiempo de seguimiento tan elevado creemos que ha incrementado la capacidad para detectar la aparición de NFT y que se hayan descrito más casos de los que se reportan en trabajos publicados previamente. Además nuestros resultados aportan una información sobre el uso de TDF a largo plazo que hasta la fecha no se conocía y consideramos importante, pues en la práctica clínica actual la mayoría de los pacientes recibirán TAR durante periodos muy prolongados que en la mayoría de los casos superarán los 30 años en ausencia de otras herramientas de control de la infección^{27,32,38}.

3. FACTORES RELACIONADOS CON LA APARICIÓN DE ENFERMEDAD RENAL

Los pacientes que desarrollaron enfermedad renal presentaron de forma significativa una mayor prevalencia de hipertensión arterial (30% Vs 8,6%; $p = 0,03$), mayores cifras de creatinina basales ($0,95 \pm 0,08$ Vs $0,85 \pm 0,04$ mg/dL; $p = 0,04$) o menor FG basal estimado mediante CKD-EPI ($86,8 \pm 6,3$ Vs $104,9 \pm 3,2$ mL/min/1,73m²; $p = 0,0002$), y mayor frecuencia de transmisión de la infección por vía sexual (90% Vs 46,7%; $p = 0,015$) que el resto de pacientes que recibió TDF. De estos, en el análisis multivariante, sólo la hipertensión arterial (HR 24,8; IC95% 3,3 - 185,6; $p = 0,002$), la mayor creatinina sérica basal y el menor FGE basal (HR 0,91; IC95% 0,86 - 0,95; $p = 0,0002$) fueron predictores de aparición de nefrotoxicidad. A estos habría que añadir la edad, con una media de $49 \pm 9,8$ años (IC95%) en los pacientes que desarrollaron nefrotoxicidad, que aunque no presentaba diferencias estadísticamente significativas entre grupos, en el análisis uni y multivariante se mostró significativa (HR 1,1; IC95% 1,05 - 1,17; $p = 0,0004$).

Nuestros resultados concuerdan con el papel establecido de dichos parámetros como factores pronósticos de evolución a ERC, y más concretamente, ayudan en el caso de los pacientes con infección VIH que reciben TDF a definir el perfil del paciente de mayor riesgo para deteriorar función renal. El número de eventos de NFT limita el número de variables que se pueden introducir en el modelo multivariante empleado, motivo por el que solo deberían interpretarse esos resultados en el contexto de un modelo estimativo, que en ningún caso pretende proponer un modelo predictivo de aparición de NFT.

Como se ha mencionado previamente, los ECA típicamente incluyen pacientes más seleccionados, con FG superiores a los de la población de nuestro estudio^{89,90}, más jóvenes^{90,92,93} y por lo tanto con menor comorbilidad asociada. Esto dificulta la detección de deterioro de la función renal relacionado con el uso de TDF, y hace que hasta la fecha no dispongamos de información con un elevado grado de evidencia acerca del papel de estos factores sobre la toxicidad renal de TDF. En los estudios observacionales en los que se ha detectado evidencia de daño renal relacionado con el uso de TDF, se ha identificado también la edad como predictor de toxicidad renal, FG basales más elevados como protectores, y en el caso de la HTA los resultados son más heterogéneos^{166,212}.

Otro aspecto que se ha relacionado en trabajos previos con la toxicidad renal de TDF es el uso concomitante de los IP o ddl. En nuestro estudio de los IP que se han relacionado con este fenómeno (LPV, ATV)^{166,201,232}, sólo ATV mostró significación en

el modelo univariante, que se no se confirmó tras ajustar por otros factores nefrotóxicos (edad, FGE por CKD-EPI basal) en el modelo multivariante (HR 3,8; IC95% 0,60 - 23,7; $p = 0,15$). El mejor perfil lipídico de ATV respecto a otros IP, suele conducir a un sesgo de prescripción por el que se favorezca su indicación a pacientes con dislipemia, que típicamente presentan edades más avanzadas. Esto es especialmente cierto en el momento en que se inició nuestro trabajo, en que no se disponía de otros IP más recientes y con mejor perfil cardiovascular (ejp. darunavir). Este fenómeno tal vez se refleje en que de los pacientes que recibieron un IP como parte de su TAR, en los cuatro pacientes que recibieron ATV la mediana de edad fue de 40,1 años [RIC 36,5 - 55,5] comparada con 39,3 años [RIC 35,6 - 42,8] en los que no lo recibieron ($p = 0,59$), y en que los dos casos de NFT en pacientes que recibieron ATV tenían 69,6 y 39,3 años. Tal vez en una muestra más grande se hubieran detectado diferencias significativas, especialmente con ATV, con el que solo tres pacientes del grupo TDF (dos de los cuales desarrollaron NFT) fueron tratados. El uso de LPV fue mucho más extendido (35 de los 70 pacientes del grupo TDF), pero no se relacionó en nuestro trabajo con la aparición de NFT. El impacto nefrotóxico de los IP al combinarse con TDF no es concluyente en vista de los resultados de varios ECA²³⁸ y de algunos estudios observacionales^{135,239}. Sin embargo en otros estudios, principalmente observacionales, los IP²⁰¹, y más concretamente ATV, LPV²³² o ambos¹⁶⁶, se han visto involucrados en un mayor riesgo de NFT al administrarse conjuntamente con TDF.

Otros factores como la inmunodepresión avanzada (linfocitos T CD4+ < 200), carga viral elevada (> 100.000 copias/mL), diagnóstico previo de sida o la hepatitis C crónica, se han descrito como factores predictores de aparición de ERC^{49,50,108,134,135,243}. En nuestro trabajo los pacientes que desarrollaron toxicidad renal no mostraron diferencias significativas respecto a estos factores al compararlos con el resto de los pacientes del grupo TDF, ni dichos factores fueron factores predictores de toxicidad renal en el modelo de regresión de COX univariante. No obstante ni el tamaño muestral ni los objetivos del estudio se dirigieron a valorar el papel de dichas comorbilidades ni del tratamiento asociado con IP, por lo que cambios pequeños en la evolución de la función renal podrían haber pasado desapercibidas.

Con esta información podríamos definir al paciente de mayor riesgo para desarrollar deterioro de función renal derivado del uso de TDF como un paciente más añoso (media de 49 años), hipertenso y con una menor reserva funcional renal (FGE basal

medio 87mL/min/1,73m²). En este grupo convendría tener presente el mayor riesgo de complicaciones renales, y considerar otras pautas de tratamiento alternativas que no incluyan TDF, como la combinación ABC/3TC. Dicha combinación hasta el momento actual ha sido menos habitual en pautas de inicio⁹², pero se prevé que cobrará mayor importancia tras ser descartada razonablemente su relación con un mayor riesgo cardiovascular⁴⁵ y haber demostrado su superioridad en combinación con dolutegravir al compararse con el referente TDF/FTC/EFV⁹³.

4. EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL TRAS LA RETIRADA DE TDF

En los pacientes que desarrollaron NFT, tras suspender TDF hubo una tendencia general a la recuperación del FGE, aunque tras 36 meses de seguimiento [RIC 28,5 - 36] ningún paciente alcanzó su FGE basal. Siete de los diez pacientes alcanzaron la recuperación de la función renal, definida en nuestro trabajo por alcanzar un FGE > 60mL/min/1,73m² en dos determinaciones consecutivas espaciadas un mínimo de 6 meses. Estos tuvieron un FGE al final del seguimiento de 68,3 mL/min/1,73m² [RIC 60,4 - 79,2], lo que supuso una mediana de variación del FGE respecto a su basal de - 17,0 mL/min/1,73m² [RIC -33,2 - (-)13,1]. Además, el único factor que se asoció con una mayor probabilidad de recuperación fue la mayor duración de tratamiento con TDF (HR 1,03 por cada mes; IC95% 1,002 - 1,055; p = 0,033). Los pacientes que presentaron recuperación de la función renal no mostraron diferencias estadísticamente significativas con los que no se recuperaron en cuanto a sus características epidemiológicas basales, si bien hubo una tendencia a mayor edad (47,6 ± 13,1 años Vs 53,2 ± 37,7 años; p = 0,59), mayor porcentaje de mujeres (42,9% Vs 0%; p = 0,59), y menor frecuencia de HTA (14,3% Vs 66,7%; p = 0,18).

Aunque el estudio no se concibió inicialmente para estudiar la evolución posterior de la función renal en caso de desarrollarse NFT, hemos considerado importante analizar estos datos, pues se trata de uno de los pocos estudios prospectivos con mayor número de eventos de NFT clínicamente relevantes relacionados con el uso de TDF.

El hecho de que de forma global el FGE tienda a incrementar tras la retirada de TDF, refuerza la posible asociación causal entre TDF y el daño renal. Además, nuestro trabajo aporta una información de seguimiento posterior a largo plazo que sugiere que los tiempos de recuperación son también lentos (mediana de 18 meses [RIC 12 -

24]). Tras casi tres años de seguimiento ningún paciente recuperó la función renal basal, lo que plantea las posibilidades de que cierto grado de daño renal pudiera ser irreversible (al menos tras un periodo de 3 años) y/o que esto se deba a la presencia de otros factores favorecedores de NFT asociados (hipertensión arterial, edades más avanzadas, etc). Cabe mencionar que en uno de los pacientes que recuperó inicialmente el FG, posteriormente se produjo un descenso del mismo a cifras inferiores de $60 \text{ mL/min/1,73m}^2$, sin presentar otra comorbilidad significativa que lo justificase (no era HTA ni DM) y con una edad similar a la de los casos de NFT, por lo que otros factores de progresión a ERC no registrados en el estudio podrían haber favorecido o sido causa de la NFT.

Los estudios dirigidos a estudiar la recuperación de la función renal son algo más complejos de comparar con el nuestro por ser todos retrospectivos y con definir la recuperación así como NFT de forma muy heterogénea^{240,241,246}. En estos trabajos tras la retirada de TDF se ha observado, de forma similar a nuestros resultados, una tendencia general a incrementar el FGE en mayor o menor medida^{240,241}, principalmente en los primeros meses tras la retirada del fármaco²⁴⁶. Aunque ninguno de nuestros pacientes recuperó el FGE con el que inició el tratamiento con TDF, en estos trabajos sí que se ha reportado este tipo de recuperaciones en porcentajes que oscilan entre un 42%²⁴⁰ y 62%²⁴¹, tras medianas de seguimiento de 13 meses y 2,2 años respectivamente. Sin embargo cabe mencionar que a diferencia de nuestro estudio, son trabajos en los que se estudió la evolución del FGE tras la retirada de TDF independientemente de que se hubieran alcanzado o no $\text{FGE} < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$, que es lo que en nuestro trabajo se definió como evento de NFT, y condiciona que nuestros pacientes al retirar TDF presenten un daño renal mayor. Esto probablemente también explica que el tiempo de recuperación de nuestros pacientes sea algo mayor que los reflejados en estos trabajos (medianas de 14 y 16 meses^{241,2146}).

Cabe destacar que dichos trabajos han sido realizados con muestras considerablemente mayores que la nuestra, con mayor capacidad que nuestro trabajo para estudiar la presencia de factores predictores de recuperación del FG. De los factores propuestos en el trabajo más reciente y de mayor tamaño muestral (601 pacientes²⁴¹) un menor tiempo de tratamiento con TDF, un menor FGE basal al iniciar TDF y un mayor FGE al retirar TDF fueron factores predictores de recuperación de función renal. En nuestro análisis solo el tiempo de tratamiento con TDF ha mostrado de forma estadísticamente significativa ser un factor influyente en la recuperación

de la función renal, pero en un sentido inverso (a mayor tiempo de tratamiento con TDF, mayor probabilidad de recuperación). Este hallazgo podría explicarse por el hecho de que varios de los pacientes que desarrollan NFT en nuestra cohorte presentan tiempos de tratamiento con TDF superiores a 100 meses (tiempo de exposición medio $4,9 \pm 2,3$ años IC95%), que contrasta con la mediana de 2,6 años [RIC 1,5 - 4,8] en dicho trabajo. Como se ha mencionado previamente, tal vez este subgrupo de pacientes que presentan NFT tardía posean un perfil epidemiológico y/o fisiopatológico distinto a los que presentan NFT precoz, como son los incluidos en los trabajos previamente publicados.

Las comparaciones de las características basales entre pacientes que recuperaron función renal y los que no (Tabla 5.6.1), sugieren un cierto papel beneficioso del hecho de tener menor edad, ser mujer y no ser hipertenso. Una peor situación inmunológica y/o virológica se han descrito como predictores de recuperación de NFT por TDF²⁴⁶, así como de progresión a ERC de forma general en los pacientes con VIH^{49,108,134} y más concretamente en aquellos que reciben TDF^{135,194}. En nuestro trabajo los pacientes que presentaron recuperación de la función renal tuvieron un tendencia a mostrar unos linfocitos T CD4+ basales y nadir discretamente más elevados, así como unas cargas virales discretamente más bajas, que los pacientes en que no se produjo la recuperación. Las diferencias entre ninguno de estos parámetros se confirmó con significación estadística en las comparaciones entre grupos ni en el modelo de regresión univariante, pero su plausibilidad fisiopatológica (especialmente en el caso de la edad e HTA) permitiría sugerir que en un estudio con mayor potencia estadística, dichas variables podrían haber sido factores predictores de recuperación.

5. POSIBLES HERRAMIENTAS PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE LA TOXICIDAD RENAL EN PACIENTES TRATADOS CON TDF

Se consideraron como determinaciones más exactas el porcentaje de descenso del FGE respecto al basal en el mes 30 (AUC = 0,85; IC95% 0,67 - 1,0) y en el mes 12 (AUC = 0,75; IC95% 0,52 - 0,98). Descensos del FGE superiores o iguales al 12% en el mes 30 presentaron una sensibilidad del 70% y especificidad del 89%, para identificar precozmente los eventos de NFT. Así mismo, en el mes 12, descensos superiores o iguales al 11% presentaron una sensibilidad del 50-60% y una especificidad del 93%.

En el mes 3 las determinaciones fueron de forma general menos exactas, con AUC con intervalos de confianza al 95% que en ningún caso superaron el 0,5. En dicho mes, la determinación más exacta fue también el porcentaje de descenso del FGE respecto al basal, que en un punto de corte superior o igual a 17% mostró una sensibilidad del 50% con una especificidad del 93%.

Estos resultados se ven limitados especialmente en el mes 3 por una exactitud global de las pruebas diagnósticas reducida, con AUC para todos los parámetros estudiados en que el intervalo de confianza al 95% incluye cifras por debajo de 0,5. A esto hay que añadir como limitación la variabilidad de la creatinina sérica, que desde un punto de vista práctico no consideramos sea de utilidad clínica en el diagnóstico precoz de la NFT por referirse a variaciones de entre 0,10 y 0,15mg/dL (aproximadamente 15% al referirse a porcentajes), que se encuentran con frecuencia en la práctica clínica, y que por otra parte son valores no ajustados como el valor de referencia en el diagnóstico de deterioro de la función renal, que es el FGE. Debe tenerse en cuenta que en los meses 12 y 30, había uno y dos pacientes menos respectivamente con NFT, para los que se asignaron los penúltimos valores de los parámetros renales previos a la suspensión de TDF. Dicha aproximación se consideró apropiada para ajustar los resultados obtenidos, de tal forma que no se sobredimensionara la capacidad diagnóstica de las determinaciones en estudio. Por último, para el cálculo de los valores predictivos de estos parámetros deberíamos conocer la prevalencia de NFT por TDF en pacientes con infección VIH, y actualmente es un parámetro desconocido, por lo que no podemos calcularlos, limitando la utilidad clínica global de estas pruebas.

Actualmente las recomendaciones para considerar la suspensión de TDF como consecuencia de deterioro de la función renal se limitan a cifras del FGE por debajo de 50 mL/min/1,73m², tanto en ficha técnica¹⁷⁴, como en el recientemente publicado documento de Gesida¹³⁷. Solo las guías norteamericanas introducen el concepto de descenso del FGE como porcentaje respecto al basal, recomendando sustituir TDF en caso de confirmarse un descenso del FGE respecto al basal > 25% y que suponga un FGE < de 60 mL/min/1,73m², siendo una recomendación fuerte pero con bajo nivel de evidencia¹³⁸. Estas definiciones condicionan que las actuales recomendaciones de sustitución de TDF sólo sean aplicables en pacientes con enfermedad renal establecida o con deterioro del FGE avanzado.

Las cifras propuestas como puntos de corte óptimos para el diagnóstico precoz de NFT son orientativas, pero creemos que son de utilidad para orientar en la práctica

clínica diaria. Su rentabilidad se vería aumentada si se acompañan de forma individual para cada pacientes con otros criterios clínicos descritos, como las características basales predictoras de aparición de NFT (mayor edad, presencia de HTA y menor FGE basal) y las posiblemente predictoras de recuperación de NFT.

6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El propio diseño observacional presenta de forma inherente limitaciones como el menor control de los posibles factores de confusión relacionados con el uso de TDF. Entre ellos cabe destacar los sesgos de prescripción ya mencionados previamente, que supusieron una mayor prevalencia de infección crónica por VHB, mayor tiempo de infección VIH, mayor tiempo de TAR previo y mayor presencia de IP en el TAR, en el grupo que recibió TDF. Hubiese sido deseable que las muestras hubieran sido comparables también en estos aspectos, especialmente en cuanto a la presencia de IP en el TAR, pues se ha relacionado en más trabajos con mayor riesgo de toxicidad renal con TDF.

El momento de inclusión de pacientes en el estudio condicionó diferencias epidemiológicas entre grupos. En el año 2002 las recomendaciones de Gesida posicionaban a TDF como un fármaco de rescate, y por ello el grupo que recibió TDF tuvo una mayor prevalencia de pacientes pretratados y con un mayor tiempo de infección VIH que el grupo control. Esto podría limitar su aplicabilidad en el perfil de los pacientes en que se indica TDF en la actualidad, que son en su mayoría pacientes naïve con tiempos más cortos de infección VIH. No obstante, esta limitación fue necesaria para poder realizar un estudio con tiempos de seguimiento tan prolongados.

Haber extraído todos los pacientes de una misma consulta podría haber incurrido en un sesgo de selección de una muestra no representativa de la población general de pacientes infectados por el VIH, lo que limitaría la validez externa del estudio.

La definición del evento principal fue alcanzar un FGE mediante MDRD < 60 mL/min/1,73m². Actualmente sabemos que dicha ecuación infraestima el FG, y por ello de forma general ya se recomienda el uso de la ecuación de CKD-EPI. Haber empleado la ecuación de MDRD podría haber hecho que se detectasen más casos de NFT de los que se detectarían en la actualidad estimando el FG con la ecuación de

CKD-EPI. De forma retrospectiva se han calculado los FG mediante la ecuación de CKD-EPI y no se encontró diferencia en cuanto a la presencia de eventos de NFT entre grupos.

El tamaño muestral de nuestro trabajo es escaso, lo que limita la potencia del estudio para detectar diferencias más sutiles de deterioro de la función renal que han objetivado otros estudios en estadios más precoces del tratamiento (como variaciones del FGE antes del mes 48). No obstante, el objetivo de nuestro trabajo era la detección de daño renal clínicamente relevante, cuyo límite establecimos en FGE mediante MDRD $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$. En este sentido no se disponía en momento del inicio del estudio de la desviación estándar de referencia (que en la actualidad tampoco está establecida), por lo que no se hubiera podido estimar el tamaño muestral necesario para la detección de dichos eventos.

El escaso número de casos de nefrotoxicidad limita las posibilidades del modelo de regresión de COX multivariante como modelo predictivo, quedando su papel reducido al de un modelo estimativo para el ajuste de los HR ofrecidos por el modelo univariante de aquellas variables relacionadas con el daño renal de forma estadísticamente significativa y con plausibilidad fisiopatológica.

No se realizaron otras determinaciones analíticas que hubieran sido informativas, como el fósforo sérico o el análisis de orina con determinaciones específicas como son el cociente albúmina/creatinina, proteínas/creatinina o glucosuria en orina de micción única. El momento en que se inició este trabajo estas determinaciones no se realizaban de rutina y además no había tanta evidencia sobre el daño tubular proximal por TDF. No disponer de esta información ha condicionado que no podamos hacer referencia a la presencia de tubulopatía proximal que característicamente se relaciona con la fisiopatología de la toxicidad renal de TDF, y que es causa confirmada mediante biopsia renal de muchos de los casos de toxicidad renal relacionada con TDF. Realizar estas determinaciones hubiera incrementado la sensibilidad del trabajo en la detección del daño renal y habría reforzado la asociación causal con TDF.

En el caso del estudio de la reversibilidad, la información que se proporciona debe ser interpretada con precaución, pues los casos de NFT fueron escasos y no se compararon con una población control con ERC y de características epidemiológicas similares.

7. PROPUESTAS DE TRABAJOS FUTUROS

La relación causal entre TDF y nefrotoxicidad es más plausible en vista a nuestros resultados y el de otros estudios publicados. Un trabajo prospectivo, aleatorizado, con un mayor tamaño muestral y con periodos de seguimiento muy prolongados podría esclarecer mejor el perfil de los pacientes que desarrollan toxicidad renal y la evolución posterior de los mismos, así como los factores predictores de aparición de NFT y recuperación de la misma.

En la práctica clínica del seguimiento de pacientes con infección VIH es muy frecuente encontrar alteraciones en las determinaciones de rutina en la orina de micción única, como son la microalbuminuria y proteinuria en pacientes que reciben TDF. Actualmente no hay estudios prospectivos ni recomendaciones establecidas sobre cómo su presencia puede determinar la evolución a un deterioro de la función renal en este grupo de pacientes. Un trabajo que incluya dichos parámetros, así como el cociente albúmina/proteínas en orina de micción única como estudio del origen tubular Vs glomerular, sería de gran ayuda en la toma de decisiones de la práctica clínica diaria. Además, dichas alteraciones pueden tener lugar antes de la aparición de deterioro del FG, por lo que podrían ayudar en la identificación precoz del daño renal y evitar deterioros del FG relacionados con TDF que en cierta medida podrían ser irreversibles.

No obstante, la posible disponibilidad próximamente de tenofovir alafenamida fumarato (TAF), a la que se atribuye una menor toxicidad renal a igualdad de eficacia que TDF^{214,215}, podría favorecer su uso y limitar la necesidad de trabajos dirigidos a continuar el estudio de nefrotoxicidad por TDF.

VIII. Conclusiones

1. El uso de TDF en el tratamiento de la infección VIH se asocia a largo plazo con una mayor incidencia de nefrotoxicidad clínicamente relevante (definida por el descenso del FGE por debajo de 60 mL/min/1,73m²).
2. Se han identificado como potenciales factores de riesgo para la aparición de nefrotoxicidad edades más avanzadas, la presencia de hipertensión arterial esencial previa al inicio de TDF, así como FGE menores al inicio del tratamiento.
3. La incidencia de nefrotoxicidad clínicamente relevante siguió un patrón bimodal, con una fase precoz (primeros 4 años) y una fase tardía (a partir de 8 años de tratamiento).
4. Independientemente de la aparición de nefrotoxicidad clínicamente relevante, a partir del mes 48 se detectaron descensos del FGE significativamente mayores en el grupo TDF que en el grupo control, con una tendencia a aumentar las diferencias entre grupos con el paso del tiempo.
5. Tras la retirada de TDF en los casos de nefrotoxicidad el FGE mejoró en la mayoría de los pacientes, sin alcanzar sus cifras basales en ninguno de los casos tras una mediana de seguimiento de 36 meses.
6. En pacientes que inicien TDF, el seguimiento del porcentaje de variación del FGE respecto al basal podría ser de utilidad en la detección precoz del desarrollo de toxicidad renal clínicamente relevante.

IX. Summary

TITLE

“Long term comparative study of renal function in patients with HIV infection treated with tenofovir disoproxil fumarate”

BACKGROUND

The first cases described and related to the human immunodeficiency virus (HIV) date back to 1981, but it wasn't until 1983 that the virus was first isolated by Barré-Sinoussi and Montagnier. Since the early 80's it is estimated that 60 people have been infected and at least 25 million related deaths have occurred. This places the HIV as one of the most important worldwide pandemics in human history.

The natural history of HIV infection has greatly changed over the last three decades, mainly due to the introduction of what was called the HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) in 1996. HAART has dramatically improved life expectancy of patients infected with HIV, and nowadays most of these people will have a life expectancy close (if not the same) to that of people without HIV infection. However, during its history, HAART regimens have been associated with different types and levels of toxicity. Because HIV prompts a chronic infection that still has no cure, HAART must be taken over a lifetime and thus drug toxicity concerns gain relevance in the short and long term care of HIV patients.

On the other hand, the control of AIDS-related morbimortality is being translated into an ageing of HIV infected population, which is thought to be accelerated by the persistent inflammation and immune activation related to the chronicity of the HIV infection. As a consequence, other non-AIDS related diseases such as cardiovascular diseases and renal impairment are emerging as a growing burden of morbimortality in patients with HIV infection.

At present, tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is recommended as a first line drug in the backbone of the anti-retroviral treatment (ART) in naive patients, and is part of most of the initial ART in this population. It has shown a good safety profile in large randomized controlled trials. However, since its approval in the year 2000, there have been many clinical reports, observational studies and, to a lesser extent, clinical trials that show a potential role of TDF in provoking different grades of reductions in the estimated glomerular filtration (EGF), as well as varying sorts and grades of kidney damage.

The studies of TDF effects on kidney function have different limitations. In the case of clinical trials, most of them have short follow-up periods (less than 96 weeks), demanding inclusion criteria that make study populations unlikely to reflect the real population in clinical practice (especially in terms of the age and clinical comorbidities of the patients) and they are not designed to identify kidney toxicity. On the other hand, observational studies are often retrospective, with longer follow-up periods which often do not exceed 2 years, and with variable kidney damage criteria that, in many cases, have an uncertain clinical implications.

In this scenario a prospective, long term, comparative study in patients with HIV infection treated with TDF may help to identify the presence of a clinically relevant decrease in the EGF (CRDE), together with the risk factors of its development.

OBJECTIVES

1. Study the incidence of clinically relevant decrease in renal function (CRDE; defined as a $\text{EGF} < 60 \text{ mL/min} / 1,73\text{m}^2$) of HIV infected patients treated with TDF, compared with other ART regimens. We assumed as the null hypothesis that there is no difference between ART regimens containing TDF and other ART regimens in terms of EGF decline.

In case we found any differences between ART regimens containing TDF and other ART regimens in terms of EGF decline:

2. Study the clinical and biological factors potentially related with the CRDE due to the use of TDF.
3. Study the chronological pattern of the incidence of CRDE.
4. Study the evolution of EGF over time measured with the CKD-EPI equation in patients that receive TDF as a part of their ART, compared with other ART regimens.
5. Study the presence and grade of renal function recovery after TDF discontinuation in patients who developed a CRDE.
6. Analyze the diagnostic performance of different renal function parameters as early diagnostic tools of the onset of CRDE, in patients that receive TDF as a part of their ART.

METHODS

In this prospective cohort study, we included every patient of a single HIV clinic consultation initiating TDF as a part of their ART between January 2001 and December 2005, and with a serum creatinine lower than 1,2 mg/dL and a EFG higher than 60 mL/min/1,73m² (MDRD equation). We paired them with control subjects adjusted to similar age, sex, serum creatinine, weight, height and taking an ART that did not contain TDF.

The primary outcome was the onset of a clinically relevante decrease of renal function (CRDE), which was defined as the presence of a EFG as measured by MDRD equation < 60 mL/min/1,73m² in two consecutive measures, or < 50 mL/min/1,73m² in any measure, and not clinically related to any other medical condition.

RESULTS

Of the 128 patients involved in the study, 70 received TDF as a part of their ART regimen (TDF group) and 58 received a ART regimen without it (control group). Overall, 77,3% of the patients were males, with a median age of 40,7 years [IQR 36,5 - 44,5], and no black patient was included in the study. When comparing baseline characteristics between TDF and control groups (Results: Table 5.1.1), we found significant differences in the presence of chronic HBV infection (30% TDF group vs 3,4% control group; $p = 0,0001$), time from HIV infection diagnosis (9,8 years TDF group vs 5 years control group; $p = 0,01$), number of ART naive patients (12,9% TDF group vs 32,8% control group; $p = 0,007$), time from first ART in previously treated patients (81,6 months, TDF group vs 31,2 months, control group; $p = 0,0001$). In terms of the ART regimens (Results: Table 5.1.2) 97,7% of the patients received two nucleoside analog reverse-transcriptase inhibitors as the backbone of the ART regime. TDF group patients received more protease inhibitors than the control group (62,8% vs 24,1%; $p = 0,001$), mainly due to the use of boosted lopinavir (50,0% TDF group vs 17,2% control group; $p = 0,0001$).

After a median follow-up of 7,6 years [IQR 4,1, 9,0], 10 patients in the TDF group developed a clinically relevant decrease of renal function (CRDE), and none in the control group ($p = 0,005$, log rank; Results: Figure 5.3.1). The cumulative incidence of CRDE in patients treated with TDF was 14,3 cases per 100 treated patients, and the incidence rate was 2,2 cases per 100 treated patients-year (CI95% 0,85 to 3,62).

Of the 128 patients participating in the study, every patient was included in the statistical analysis. Lost of follow-up or death took place in 10,9% of the patients (9 and 5 patients respectively), without significant differences between groups (Results: Table 5.3.1). A higher basal age (HR 1,1 [for each year]; CI95% 1,05 to 1,17; $p = 0,0004$), the presence of arterial hypertension (HR 24,8; CI95% 3,3 to 185,6; $p = 0,002$), and a lower basal renal functional reserve (HR 0,91, [for each mL/min/1,73m²]; CI95% 0,86 to 0,95; $p = 0,0002$), were all risk factors in multivariate Cox's regression model for the estimation of development of CRDE.

The incidence of CRDE took a bimodal pattern over time, with two peaks of incidence (Results: Figure 5.3.1). The first one clustered cases in the first 4 years of follow-up, and a second one that show up after the 8th year until the end of follow-up. This suggested the presence of two types of scenarios for the CRDE presentation. In the early presentation group (first 43,2 months) patients had a lower basal renal functional reserve (basal GF estimated with CKD-EPI equation, $80,6 \pm 9,2$ Vs $92,9 \pm 6,3$ mL/min/1,73m²; $p = 0,016$) and tended to be older ($54,5 \pm 21,2$ Vs $44,1 \pm 10$ years; $p = 0,27$), and with a higher prevalence of arterial hypertension (40% Vs 20%; $p = 1,0$), than in the delayed presentation group.

The evolution of the EGF over time was significantly different between groups and these differences were present even after excluding from the comparison the patients who experienced the CRDE. In month 48, patients in the TDF group (patients who had experienced the DECR excluded) experienced a progressive decline in their EGF, estimated with the CKD-EPI equation, as compared with the control group (median variation 0,00 [IQR -10,86 to 0,00] in TDF group Vs +4,92 [IQR -5,08 to +12,23] mL/min/1,73m² in control group; $p = 0,007$). Thereafter, we found significant differences in EGF variations between groups in almost every month, and these became greater with time. In month 84, the median EGF variation was 0,00 [IQR -7,58 to +5,46] in TDF group vs +11,51 [IQR +5,01 to +17,53] mL/min/1,73m² in the control group ($p = 0,001$), and in month 120, -7,76 [IQR -18,42 to +2,79] in TDF group vs +8,55 [RIC 0,00 - +17,47] mL/min/1,73m² in the control group ($p = 0,036$).

After TDF discontinuation, we study the reversibility of renal function in the ten patients who developed a CRDE. After 36 months of follow-up, seven of these patients achieved a renal recovery, defined as a EGF (using the CKD-EPI equation) higher than 60 mL/min/1,73m² in two consecutive measures, with six months between each measure. The median time to renal recovery was 18 months. None of the patients returned to his baseline EFG, and after the end of follow-up the median

EGF was 68,3 mL/min/1,73m² [IQR 60,4 to 79,2] (compared to their median baseline EGF, 88,9 mL/min/1,73m² [IQR 83,2 to 97,6]). A higher time of TDF exposure (HR 1,03 per month; CI95% 1,002 to 1,05; p = 0,03), was the only predictor of renal recovery in a multivariate Cox's regression model.

Finally, we studied the diagnostic performance of the variation of creatinine and the EFG (as well as their percentage) in months 3, 12 and 30, as early diagnostic tools of the onset of DECR in patients that received TDF as a part of their ART. We found the percentage of FGE variation in month 30 to have the best diagnostic performance, with an area under the curve of 0,85 (CI95% 0,67 to 1,0), and with a cutoff point in - 12% that offers a sensibility of 70% and a specificity of 89%.

CONCLUSIONS

1. The use of TDF in the treatment of HIV infection is associated in the long term with a higher incidence of a clinically relevant decrease of renal function (CRDE; defined as a decrease of the EGF below 60 mL/min/1,73m²).
2. We identified as potentially risk factors for the development of CRDE a higher age, the presence of arterial hypertension and lower EGF at the beginning of the treatment with TDF.
3. The incidence of CRDE took a bimodal pattern over time, with an early (first 4 years of TDF treatment) and a delayed peak (after 8 years of TDF treatment).
4. Regardless of the onset of CRDE, after month 48, greater significant decreases in the EGF were observed in the TDF group as compared with the control group, and these accentuated over time.
5. After TDF discontinuation in CRDE cases, most of the patients experienced an increase in their EGF, but none of them achieved their baseline EGF after a median follow-up of 36 months.
6. In patients initiating TDF, the regular measure of the percentage variation of the EGF with respect to its baseline value might be a useful tool for the early recognition of potential CRDE cases.

X. Abreviaturas

ABC: abacavir.

ATV/r: atazanavir potenciado con ritonavir.

AUC: área bajo la curva.

Ccr: aclaramiento de creatinina.

CG: Cockcroft-Gault (fórmula empleada para la estimación del aclaramiento de creatinina).

CKD-EPI: ecuación empleada para la estimación del filtrado glomerular, del inglés "Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration".

d4T: estavudina.

CG: Cockcroft-Gault.

ddl: didanosina.

ddC: zalcitabina.

DRA: daño renal agudo.

E: especificidad.

ECV: enfermedades cardiovasculares.

EFV: efavirenz.

ERC: enfermedad renal crónica.

FG: filtrado glomerular.

FGE: filtrado glomerular estimado.

GESIDA: Grupo de Estudio de Sida.

DRA: daño renal agudo.

HR: "hazard ratio" o razón de tasas de incidencia.

HTA: hipertensión arterial.

IOs: infecciones oportunistas.

IP: inhibidor de la proteasa.

ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (incluido TDF).

ITINAN: inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos.

LSN: límite superior de la normalidad.

MDRD: fórmula empleada para la estimación del filtrado glomerular, del inglés "Modification of Diet in Renal Disease".

NFT: nefrotoxicidad.

NVP: nevirapina.

OAT: proteínas transportadoras de aniones orgánicos (del inglés "organic anion transporter").

p/a: personas/año.

RIC: rango intercuartílico.

S: sensibilidad.

TAF: tenofovir alafenamida fumarato.

TAR: tratamiento antirretroviral.

TDF: tenofovir disoproxil fumarato.

VHB: virus de la hepatitis B.

VHC: virus de la hepatitis C.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

ZDV: zidovudina.

XI. Bibliografía

1. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Montagnier L, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983 May 20;220(4599):868-71.
2. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, Shearer GM, Kaplan M, Haynes BF, Palker TJ, Redfield R, Oleske J, Safai B, et al. 1984. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 224: 500-503.
3. Gottlieb MS, Schroff R, Saxon A, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med*. 1981 Dec 10;305(24):1425-31.
4. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Together we will end AIDS. Geneva: UNAIDS; 2012. <http://www.unaids.org/en/resources/campaigns/togetherwewillendaids/unaidreport/>. Accedido Agosto 2013.
5. Merson MH, O'Malley J, Serwadda D, Apisuk C. The history and challenge of HIV prevention. *Lancet* 2008, 372: 475-488.
6. Van Sighem A, Gras L, Reiss P, et al. Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals. *AIDS* 2010; 24:1527-1535.
7. Harrison KM, Song RG, Zhang XJ. Life expectancy after HIV diagnosis based on National HIV Surveillance data from 25 States, United States. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 53:124-130.
8. May M, Gompels M, Delpech V, et al. Impact of late diagnosis and treatment on life expectancy in people with HIV-1: UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. *BMJ* 2011; 343:d6016.
9. The Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord; Lewden C, Bouteloup V, DeWit S, et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 500/mm³ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol* 2012; 41:433-445.
10. Área de Vigilancia de VIH y Conductas de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH/sida en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida/Centro Nacional de Epidemiología. Madrid; Madrid Nov 2012.
11. Alcamí J, Coiras M. Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(3):216-226.
12. Evans DT, Desrosiers RC. Immune evasion strategies of the primate lentiviruses. *Immunol Rev*. 2001 Oct;183:141-58.
13. The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ Count-Guided Interruption of Antiretroviral Treatment. *N Engl J Med* 2006;355:2283-96.

14. Schacker T, Collier AC, Hughes J, et al. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med.* 1996;125(4):257.
15. Pedersen C, Lindhardt BO, Jensen BL, et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *BMJ* 1989; 299(6692):154.
16. Schacker TW, Hughes JP, Shea T, et al. Biological and virologic characteristics of primary HIV infection. *Ann Intern Med.* 1998;128(8):613.
17. Musey L, Hughes J, Schacker T, Shea T, et al. Cytotoxic-T-cell responses, viral load, and disease progression in early human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med.* 1997;337(18):1267.
18. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature.* 1995;373(6510):123.
19. Lifson AR, Hessel NA, Rutherford GW. Progression and clinical outcome of infection due to human immunodeficiency virus. *Clin Inf Dis* 1992; 14:966-972.
20. Department of health and human services Centers for Disease Control and prevention, morbidity and Mortality Weekly Report: Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection Among Adults, Adolescents, and Children Aged <18 Months and for HIV Infection and AIDS Among Children Aged 18 Months to <13 Years. Recommendations and Reports December 5, 2008 / Vol. 57 / No. RR-10.
21. Gottlieb GS, Sow PS, Hawes SE, et al. Equal plasma viral loads predict a similar rate of CD4+ T cell decline in human immunodeficiency virus (HIV) type 1- and HIV-2-infected individuals from Senegal, West Africa. *J Infect Dis.* 2002;185(7):905.
22. Madec Y, Boufassa F, Porter K, et al. Natural history of HIV-control since seroconversion. *AIDS.* 2013 Sep 24;27(15):2451-60.
23. Deeks SG, Walker BD. Human immunodeficiency virus controllers: mechanisms of durable virus control in the absence of antiretroviral therapy. *Immunity.* 2007 Sep;27(3):406-16.
24. Hunt PW, Brenchley J, Sinclair E, et al. Relationship between T cell activation and CD4+ T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy. *J Infect Dis.* 2008 Jan 1;197(1):126-33.
25. Centro Nacional de Epidemiología: Boletín epidemiológico semanal. Vigilancia epidemiológica del SIDA en España: situación a 30 de Junio de 2011. 2011 Vol. 19(15):206-217.
26. Regidor E, Barrio G, de la Fuente L, et al. Impacto de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la mortalidad de los jóvenes en España. *Med Clin (Barc)* 1995; 105:515.
27. Vigilancia de la infección por VIH/SIDA en la Comunidad de Madrid. Situación a 31 de Agosto de 2013. Boletín epidemiológico de la Comunidad de Madrid 2013 (Mayo); 5:52-55.

28. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe: HIV/AIDS surveillance in Europe 2010. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 2011. Disponible en:
http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DispForm.aspx?ID=785
29. Sobrino-Vegas P, García-San Miguel L, Caro-Murillo AM, et al; CoRIS. Delayed diagnosis of HIV infection in a multicenter cohort: prevalence, risk factors, response to HAART and impact on mortality. *Curr HIV Res.* 2009 Mar;7(2):224-30.
30. Centers for disease control. HIV/AIDS surveillance report. November 1991;1-18.
31. Lemp GF, Payne SF, Neal D, et al. Survival trends for patients with AIDS. *JAMA* 1990;263:402-6.
32. Steven G Deeks, Sharon R Lewin, Diane V Havlir. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet* 2013; 382: 1525-33.
33. Lohse N, Hansen A, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sørensen H, et al. Survival of Persons with and without HIV Infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med.* 2007;146:87-95.
34. Lewden C, Chene G, Morlat P, et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46:72-7.
35. Lewden C, May T, Rosenthal E, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: the 'Mortalite 2000 and 2005' surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48:590-598.
36. Palella FJ, Jr., Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, Holmberg SD: Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43(1):27-
37. A. Hernando, M. de Lagarde, M. Matarranz, A. Portillo, M. Morales, A. Barrio, et al. Tasas y causas de mortalidad en una cohorte de personas infectadas por el VIH (2009-2012). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(Espec Cong 1):1-7.
38. Josefsson L, Dahl V, Palmer S. Can HIV infection be eradicated through use of potent antiviral agents? *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23:628-632.
39. Oursler KK, Goulet JL, Crystal S, et al. Association of age and comorbidity with physical function in HIV-infected and uninfected patients: results from the Veterans Aging Cohort Study. *AIDS Patient Care STDS* 2011; 25:13-20.
40. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med* 2008;5:e203.

41. Hunt P, Martin J, Sinclair E, Brecht B, Hagos E, Lampiris H, et al. T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2003;187:1534-43.
42. The DAD Study Group. Class of Antiretroviral Drugs and the Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2007;356:1723-35.
43. Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis*. 2010 Feb 1;201(3):318-30.
44. Ando I, Chao M, Eric Vittinghoff, Steven G. Deeks. Cardiovascular risks associated with abacavir and tenofovir exposure in HIV-infected persons. *AIDS* 2011, 25:1289-1298.
45. Mario Cruciani, Veronica Zanichelli, Giovanni Serpelloni. Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data. *AIDS* 2011, 25:1993-2004.
46. Monforte A, Abrams D, Pradier C, Weber R, Reiss P, Bonnet F, et al. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS* 2008;22:2143-53.
47. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006;166:1632-41.
48. Szczech LA, Hoover DR, Feldman JG, Cohen MH, Gange SJ, Gozge L, Rubin NR, Young MA, Cai X, Shi Q, Gao W, Anastos K: Association between renal disease and outcomes among HIV-infected women receiving or not receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39(8):1199-1206.
49. Wyatt CM, Winston JA, Malvestutto CD, Fishbein DA, Barash I, Cohen AJ, Klotman ME, Klotman PE: Chronic kidney disease in HIV infection: an urban epidemic. *AIDS* 2007;21(15):2101-2103.
50. Mocroft A, Kirk O, Gatell J, Reiss P, Gargalianos P, Zilmer K, Beniowski M, Viard JP, Staszewski S, Lundgren JD: Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS* 2007;21(9):1119-1127.
51. Sorli ML, Guelar A, Montero M, Gonzalez A, Rodriguez E, Knobel H. Chronic kidney disease prevalence and risk factors among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;48(4):506-508.
52. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med*. 1987;317(4):185.

53. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Delta Coordinating Committee. *Lancet*. 1996;348(9023):283.
54. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, et al. TIA trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. *N Engl J Med*. 1996;335(15):1081.
55. Collier AC, Coombs RW, Schoenfeld DA, et al. Treatment of human immunodeficiency virus infection with saquinavir, zidovudine, and zalcitabine. AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 1996;334(16):1011.
56. Montaner JS, Reiss P, Cooper D, et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. Italy, The Netherlands, Canada and Australia Study. *JAMA*. 1998;279(12):930.
57. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med*. 1997;337(11):725.
58. Walensky RP, Paltiel AD, Losina E, et al. The survival benefits of AIDS treatment in the United States. *J Infect Dis*. 2006;194(1):11.
59. Lima VD, Hogg RS, Harrigan PR, et al. Continued improvement in survival among HIV-infected individuals with newer forms of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2007 Mar 30;21(6):685-92.
60. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9581):39.
61. Pozniak A, Opravil M, Beatty G, et al. Effect of baseline viral susceptibility on response to darunavir/ritonavir versus control protease inhibitors in treatment-experienced HIV type 1-infected patients: POWER 1 and 2. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008;24(10):1275.
62. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;359(4):339.
63. Hardy D, Reynes J, Konourina I, et al. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in treatment-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1: 48-week combined analysis of the MOTIVATE studies (abstract 792). 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2008. Boston, MA.
64. Conway B. The role of adherence to antiretroviral therapy in the management of HIV infection. *Acquir Immune Defic Syndr* 2007 Jun 1;45 Suppl 1:S14-8.

65. Wilson LE, Gallant JE. HIV/AIDS: the management of treatment-experienced HIV-infected patients: new drugs and drug combinations. *Clin Infect Dis* 2009; 48:214-221.
66. Kelly CF, Kitchen CM, Hunt PW, et al. Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration among long term antiretroviral treated HIV infected patients. *Clin Infect Dis*. 2009 Mar 15;48(6):787-94.
67. Volberding PA, Deeks SG. Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *Lancet* 2010; 376:49-62.
68. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338:853 – 860.
69. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003; 362:22- 29.
70. Área de vigilancia de VIH y conductas de riesgo. Mortalidad por VIH/Sida en España, año 2011. Evolución 1981-2011. Centro Nacional de Epidemiología / Subdirección General de Promoción de la salud y Epidemiología – Plan Nacional sobre el Sida. Madrid; 2013.
71. Nicoll A, Gill ON. The global impact of HIV infection and disease. *Commun Dis Public Health* 1999; 2:85-95.
72. Baker JV, Peng G, Rapkin J, et al. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS* 2008;22:841-8.
73. Althoff KN, Gange SJ, Klein MB, Brooks JT, Hogg RS, Bosch RJ, et al. Late presentation for human immunodeficiency virus care in the United States and Canada. *Clin Infect Dis*. 2010 Jun 1;50(11):1512-20.
74. Lesko CR1, Cole SR, Zinski A, Poole C, Mugavero MJ. A systematic review and meta-regression of temporal trends in adult CD4(+) cell count at presentation to HIV care, 1992-2011. *Clin Infect Dis*. 2013 Oct;57(7):1027-37.
75. Pereyra F, Palmer S, Miura T, et al. Persistent low-level viremia in HIV-1 elite controllers and relationship to immunologic parameters. *J Infect Dis* 2009; 200:984-90.
76. Okulicz JF, Marconi VC, Landrum ML, et al. Clinical outcomes of elite controllers, viremic controllers, and long-term nonprogressors in the US Department of Defense HIV Natural History Study. *J Infect Dis* 2009; 200:1714-1723.
77. Okulicz JF, Grandits GA, Weintrob AC, et al. CD4 T cell count reconstitution in HIV controllers after highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2010;50(8):1187.
78. Chun TW, Shawn Justement J, Murray D, et al. Effect of Antiretroviral Therapy on HIV Reservoirs in Elite Controllers. *J Infect Dis*. 2013 Nov;208(9):1443-7. doi: 10.1093/infdis/jit306. Epub 2013 Jul 11.

79. Anglemyer A, Rutherford GW, Horvath T, et al. Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr 30;4.
80. S Fidler, J Anderson, Y Azad, et al. Position statement on the use of antiretroviral therapy to reduce HIV transmission, January 2013: The British HIV Association (BHIVA) and the Expert Advisory Group on AIDS (EAGA). *HIV Medicine* (2013), 14, 259-262.
81. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al for the HPTN 052 Study Team. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med* 2011;365:493-505.
82. Muessig KE, Smith MK, Powers K, Lo YR, Burns DN, Grulich AE et al. Does ART prevent HIV transmission among MSM?. *AIDS* 2012, 26:2267-2273.
83. Rochelle P.W., Eric L.R., Nagalingeswaran K, et al. Cost-Effectiveness of HIV Treatment as Prevention in Serodiscordant Couples. *N Engl J Med* 2013;369:1715-25.
84. US Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/Guidelines/GuidelineDetail.aspx?MenuItem=Guidelines&Search=Off&GuidelineID=7&ClassID=1> (Accessed on April 06, 2012).
85. Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *JAMA*. 2012;308(4):387.
86. European AIDS Clinical Society. Guidelines 7.0, October 2013. Disponible en: http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf
87. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización Enero 2014). Disponible en: http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/borrador/gesida-gc-2014-BR-TAR-GESIDA_PNS.pdf
88. Blasco AJ, Libre J, Arribas JR, et al. Análisis de costes y de coste/eficacia de las pautas preferentes de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida en 2013 para el tratamiento antirretroviral inicial en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;977.
89. Arribas J, Pozniak A, Gallant J, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47(1):74-8.
90. Gallant J, Staszewski S, Pozniak A, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004;292(2):191-201.

91. Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al; AIDS Clinical Trials Group Study A5202 Team. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med*. 2009 Dec 3;361(23):2230-40.
92. Jarrin I, Hernández-Novoa B, Alejos B, ET AL; CoRIS. Persistence of novel first-line antiretroviral regimes in a cohort of HIV-positive subjects, CoRIS 2008-2010. *Antivir Ther*. 2013;18(2):161-70.
93. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2013 Nov 7;369(19):1807-18.
94. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008 May 15;358(20):2095-106.
95. Kozal MJ, Lupo S, DeJesus E, et al. A nucleoside- and ritonavir-sparing regimen containing atazanavir plus raltegravir in antiretroviral treatment-naïve HIV-infected patients: SPARTAN study results. *HIV Clin Trials*. 2012 May-Jun;13(3):119-30.
96. Reynes J, Lawal A, Pulido F et al. Examination of noninferiority, safety, and tolerability of lopinavir/ritonavir and raltegravir compared with lopinavir/ritonavir and tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: the progress study, 48-week results. *HIV Clin Trials*. 2011 Sep-Oct;12(5):255-67.
97. Taiwo B, Zheng L, Gallien S, et al. Efficacy of a nucleoside-sparing regimen of darunavir/ritonavir plus raltegravir in treatment-naïve HIV-1-infected patients (ACTG A5262). *AIDS*. 2011 Nov 13;25(17):2113-22.
98. Comparative Trial Of Maraviroc Versus Emtricitabine/Tenofovir Both With Darunavir/Ritonavir In Antiretroviral-Naive Patients Infected With Ccr5 Tropic HIV 1 (MODERN). Referencia previo a publicación tomada del sitio web: <http://blogs.jwatch.org/hiv-id-observations/index.php/modern-study-stopped-an-nrti-sparing-two-drug-initial-regimen-disappoints-again/2013/10/14/>.
99. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet*. 2000 Oct 21;356(9239):1423-30.
100. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet*. 2002 Mar 2;359(9308):727-32.
101. Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, Drechsler H, Tebas P. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS* 2012; 26:825-831.
102. Clifford DB, Evans S, Yang Y, Acosta EP, Goodkin K, Tashima K, et. Impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals. *Ann Intern Med*. 2005 Nov 15;143(10):714-21.

103. Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M, Renaud-Théry F, Shaffer N, et al. Adverse events associated with nevirapine and efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2013 Jun 1;27(9):1403-12.
104. Adams JL, Greener BN, Kashuba AD. Pharmacology of HIV integrase inhibitors. *Curr Opin HIV AIDS*. 2012 Sep;7(5):390-400.
105. Monteiro P, Pérez I, Pich J, Gatell JM, Martínez E. Creatine kinase elevation in HIV-1-infected patients receiving raltegravir-containing antiretroviral therapy: a cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68:404-408.
106. Schwartz EJ, Szczech LA, Ross MJ, Klotman ME, Winston JA, Klotman P. Highly active antiretroviral therapy and the epidemic of HIV+ end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(8):2412-2420.
107. Rao TK, Friedman EA, Nicastrì AD: The types of renal disease in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1987;316(17):1062-1068.
108. Szczech LA, Gange SJ, van der HC, Bartlett JA, Young M, Cohen MH, Anastos K, Klassen PS, Svetkey LP: Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney Int* 2002;61(1):195-202.
109. Szczech LA, Grunfeld C, Scherzer R, Canchola JA, van der HC, Sidney S, Wohl D, Shlipak MG: Microalbuminuria in HIV infection. *AIDS* 2007;21(8):1003-1009.
110. Wyatt CM, Arons RR, Klotman PE, Klotman ME: Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: risk factors and impact on in-hospital mortality. *AIDS* 2006;20(4):561- 565.
111. Franceschini N, Napravnik S, Eron JJ, Jr., Szczech LA, Finn WF: Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV-infected patients. *Kidney Int* 2005;67(4):1526-1531.
112. Selik RM, Byers RH, Jr., Dworkin MS: Trends in diseases reported on U.S. death certificates that mentioned HIV infection, 1987-1999. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29(4):378-387.
113. Gardenswartz MH, Lerner CW, Seligson GR, et al. Renal disease in patients with AIDS: a clinicopathologic study. *Clin Nephrol*. 1984;21(4):197.
114. Pardo V, Aldana M, Colton RM, et al. Glomerular lesions in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*. 1984;101(4):429.
115. Rao TK, Filippone EJ, Nicastrì AD, et al. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1984;310(11):669.
116. D'Agati V, Appel GB. Renal pathology of human immunodeficiency virus infection. *Semin Nephrol*. 1998;18(4):406.

117. Casanova S, Mazzucco G, Barbiano di Belgiojoso G, et al. Pattern of glomerular involvement in human immunodeficiency virus-infected patients: an Italian study. *Am J Kidney Dis.* 1995;26(3):446.
118. Kimmel PL, Phillips TM, Ferreira-Centeno A et al. Brief report: idiopathic IgA nephropathy in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1992;327(10):702
119. Boccia RV, Gelmann EP, Baker CC, et al. A hemolytic-uremic syndrome with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med.* 1984;101(5):716.
120. Bachmeyer C, Blanche P, Séréni D, Salmon D, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome in HIV-infected patients. *AIDS.* 1995;9(5):532.
121. Becker S, Fusco G, Fusco J, Balu R, Gangjee S, Brennan C, et al. HIV-associated thrombotic microangiopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: an observational study. *Clin Infect Dis.* 2004;39 Suppl 5:S267.
122. Stokes MB, Chawla H, Brody RI, et al. Immune complex glomerulonephritis in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis.* 1997;29(4):514.
123. Lai KN, Li PK, Lui SF, et al. Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. *N Engl J Med.* 1991;324(21):1457.
124. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003;42(5):1050-1065.
125. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296-1305.
126. Gupta SK, Shen C, Mather KJ, Agarwal R, Dubé MP. Neither proteinuria nor albuminuria is associated with endothelial dysfunction in HIV-infected patients without diabetes or hypertension. *J Infect Dis.* 2011 Dec 15;204(12):1946-50.
127. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Spanish Society of Nephrology document on KDIGO guidelines for the assessment and treatment of chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2014 May 21;34(3):302-16.
128. Gardner LI, Holmberg SD, Williamson JM, Szczech LA, Carpenter CC, Rompalo AM, Schuman P, Klein R. Development of proteinuria or elevated serum creatinine and mortality in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32(2):203-209.
129. Roling J, Schmid H, Fischereder M, Draenert R, Goebel FD. HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. *Clin Infect Dis* 2006;42(10):1488-1495.

130. Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, Visscher BR, Margolick JB, Dobs AS. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med* 2005;165(10):1179-1184.
131. Seaberg EC, Munoz A, Lu M, Detels R, Margolick JB, Riddler SA, Williams CM, Phair JP. Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003. *AIDS* 2005;19(9):953-960.
132. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G: Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 2005;45(5):804-817.
133. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1-150.
134. Gupta SK, Mamlin BW, Johnson CS, Dollins MD, Topf JM, Dube MP: Prevalence of proteinuria and the development of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Clin Nephrol* 2004;61(1):1-6.
135. Gallant J, Parish M, Keruly J, Moore R. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. *Clin Infect Dis* 2005;40(8):1194-8.
136. Lakhmir S, Chawla L, Eggers P, Star R, Kimmel P. Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease as Interconnected Syndromes. *N Engl J Med* 2014;371:58-66.
137. Panel de Expertos del Grupo de Estudio de SIDA (GESIDA), la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) y la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC). Documento de consenso sobre la evaluación y manejo de la afectación renal en pacientes con infección por el VIH (Julio 2014). www.gesida-seimc.org
138. Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, Shlipak MG, Wyatt CM, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease in Patients Infected With HIV: 2014 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases Advance Access published September 23, 2014.*
139. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol.* 1981;241(1):F85.
140. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985;28(5):830.
141. Stevens LA, Coresh J, Greene T, et al. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354(23):2473.

142. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, et al. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2012;156(11):785.
143. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604.
144. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis*. 2010;56(3):486.
145. Quest Diagnostics. eGFR equation update. 2011 [updated 2011; cited 2011 September 25]; disponible en: <http://www.wpakidneysupport.org/documents/Quest%20Estimated%20Glomerular%20Filtration%20Rate.pdf>.
146. Gagneux-Brunon A, Delanaye P, Maillard N, Fresard A, Basset T, Alamartine E, Lucht F, Pottel H, Mariat C. Performance of creatinine and cystatin C-based glomerular filtration rate estimating equations in a European HIV-positive cohort. *AIDS* 2013; Feb 21.
147. Inker LA, Wyatt C, Creamer R, Hellinger J, Hotta M, Leppo M, et al. Performance of creatinine and cystatin C GFR estimating equations in an HIV-positive population on antiretrovirals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012 Nov 1;61(3):302-9.
148. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006 Aug 15;145(4):247-54.
- 149 [281] Levey A, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* 2011. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60178-5.
150. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011;79(12):1341.
151. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, et al; J, Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011;80(1):93.
152. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073.

153. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2013;(Supp 3):1- 163.
154. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest.* 2006;116(2):288.
155. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis.* 2003;42(4):617.
156. Kim SM, Lee CH, Lee JP, Oh YK, Kim YS, Kim S, Lim CS. The association between albumin to creatinine ratio and total protein to creatinine ratio in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol.* 2012 Nov;78(5):346-52.
157. Szczech LA, Menezes P, Byrd Quinlivan E, van der Horst C, Bartlett JA, Svetkey LP. Microalbuminuria predicts overt proteinuria among patients with HIV infection. *HIV Med.* 2010 Aug;11(7):419-26.
158. Yanagisawa N, Ando M, Tsuchiya K, Nitta K. Impact of cystatin C elevation and albuminuria on probability of adverse outcomes in HIV-infected men receiving HAART. *Clin Nephrol.* 2013 May;79(5):362-9.
159. Smith ER, Cai MM, McMahon LP, et al. The value of simultaneous measurements of urinary albumin and total protein in proteinuric patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Apr;27(4):1534-41. Epub 2011 Dec 21.
160. Samarawickrama A, Cai M, Smith ER, et al. Simultaneous measurement of urinary albumin and total protein may facilitate decision-making in HIV-infected patients with proteinuria. *HIV Med.* 2012 Oct;13(9):526-32.
161. Daudon M, Estépa L, Viard JP, et al. Urinary stones in HIV-1-positive patients treated with indinavir. *Lancet.* 1997;349(9061):1294.
162. Kopp JB, Miller KD, Mican JA, et al. Crystalluria and urinary tract abnormalities associated with indinavir. *Ann Intern Med.* 1997;127(2):119.
163. Brewster UC, Perazella MA. Acute interstitial nephritis associated with atazanavir, a new protease inhibitor. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(5):e81.
164. Couzigou C, Daudon M, Meynard JL, et al. Urolithiasis in HIV-positive patients treated with atazanavir. *Clin Infect Dis.* 2007;45(8):e105.
165. Chang HR, Pella PM. Atazanavir urolithiasis. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2158.
166. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, et al; the D:A:D Study Group. Association Between Antiretroviral Exposure and Renal Impairment Among HIV-Positive Persons With Normal Baseline Renal Function: the D:A:D Study. *J Infect Dis* 2013 May 1;207(9):1359-69.

167. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013;381:735-43.
168. Stellbrink H-J, Reynes J, Lazzarin A, et al. Dolutegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. *AIDS* 2013;27:1771-8.
169. Koteff J, Borland J, Chen S, et al. A phase 1 study to evaluate the effect of dolutegravir on renal function via measurement of iothexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75:990-6.
170. Sax PE, DeJesus E, Mills A, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet* 2012; 380:730.
171. Lepist EI, Murray BP, Tong L, Roy A, Bannister R, Ray AS. Effect of cobicistat and ritonavir on proximal renal tubular cell uptake and efflux transporters. Presented at the 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, September 17-20, 2011. abstract.
172. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, noninferiority trial. *Lancet* 2011;378:229-37.
173. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind activecontrolled trial. *Lancet* 2011;378:238-46.
174. Ficha técnica de Viread® (tenofovir). Última actualización 2006. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.
http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2006/docs/tenofovir-viread_FT.pdf
175. Cihlar T, Ho E, Lin D, Mulato A. Human renal organic anion transporter 1 (hOAT1) and its role in the antiviral nucleoside analogs. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2001;20(4-7):3297-304
- 176 Ray AS, Cihlar T, Robinson KL, et al. Mechanism of active renal tubular efflux of tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:3297-3304.
177. Mallants R, Van OK, Van V, et al. Multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) affects hepatobiliary elimination but not the intestinal disposition of tenofovir disoproxil fumarate and its metabolites. *Xenobiotica* 2005;35(10-11):1055-66

178. Miller D. Nucleoside phosphonate interactions with multiple organic anion transporters in renal proximal tubule. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;299(2):567-74
179. Imaoka T, Kusuvara H, Adachi M, et al. Functional involvement of multidrug resistance-associated protein (MRP4/ABCC4) in the renal elimination of the antiviral drugs adefovir and tenofovir. *Mol Pharmacol* 2007;71(2):619-27.
180. van Aubel R, Smeets P, Peters J, et al. The MRP4/ABCC4 gene encodes a novel apical organic anion transporter in human kidney proximal tubules: putative efflux pump for urinary cAMP and cGMP. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(3):595-603.
181. van Aubel R, Smeets P, van den Heuvel J, Russel F. Human organic anion transporter MRP4 (ABCC4) is an efflux pump for the purine and metabolite urate with multiple allosteric substrate binding sites. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;288(2):F327-33
182. Izzedine H, Hulot J, Villard E, et al. Association between ABCC2 gene haplotypes and tenofovir-induced proximal tubulopathy. *J Infect Dis* 2006;194(11):1481-91.
183. Rodriguez-Novoa S, Labarga P, Soriano V, et al. Predictors of kidney tubular dysfunction in HIV-infected patients treated with tenofovir: a pharmacogenetic study. *Clin Infect Dis* 2009;48(11):e108-16.
184. Huisman MT, Smit JW, Crommentuyn KM, et al. Multidrug resistance protein 2 (MRP2) transports HIV protease inhibitors, and transport can be enhanced by other drugs. *AIDS* 2002;16:2295-2301.
185. Cihlar T, Birkus G, Greenwalt D, Hitchcock M. Tenofovir exhibits low cytotoxicity in various human cell types: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antiviral Res* 2002;54(1):37-45
186. Birkus G, Hitchcock M, Cihlar T. Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(3):716-23
187. Cote H, Magil A, Harris M, et al. Exploring mitochondrial nephrotoxicity as a potential mechanism of kidney dysfunction among HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2006;11(1):79-86
188. Kohler J, Hosseini S, Hoving-Brandt A, et al. Tenofovir renal toxicity targets mitochondria of renal proximal tubules. *Lab Invest* 2009;89(5):513-9
189. Lebrecht D, Venhoff AC, Kirschner J, et al. Mitochondrial tubulopathy in tenofovir disoproxil fumarate-treated rats. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51(3):258-63
190. Weiss J, Theile D, Ketabi-kiyanvash N, et al. Inhibition of MRP1/ABCC1, MRP2/ABCC2, and MRP3/ABCC3 by nucleoside, nucleotide and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Drug Metab Dispos* 2007;35(3):340-4

191. Liborio A, Andrade L, Pereira L, et al. Rosiglitazone reverses tenofovir-induced nephrotoxicity. *Kidney Int* 2008;74(7):910-18.
192. Barditch-Crovo P, Deeks S, Collier A, et al. Phase I/II trial of the pharmacokinetics, safety, and antiretroviral activity of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(10):2733-9
193. Rodriguez-Novoa S, Labarga P, D'Avolio A, et al. Higher tenofovir plasma levels in patients with renal tubular damage [abstract 456]. In: 14th CROI, Montreal, Canada. February 2009.
194. Nelson M, Katlama C, Montaner J, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS* 2007;21(10):1273-81.
195. Verhelst D, Monge M, Meynard JL, et al. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. *Am J Kidney Dis* 2002;40(6):1331-3.
196. Gupta S. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient Care STDS* 2008;22(2):99-103.
197. Labarga P, Barreiro P, Martin-Carbonero L, et al. Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir. *AIDS* 2009;23(6):689-96.
198. Izzedine H, Hulot J, Vittecoq D, et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. Data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(4):743-6.
199. Jones R, Stebbing J, Nelson M, et al. Renal dysfunction with tenofovir disoproxil fumarate-containing highly active antiretroviral therapy regimens is not observed more frequently: a cohort and case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;37(4):1489-95.
200. Cihlar T, Ray A, Laflamme G, et al. Molecular assessment of the potential for renal drug interactions between tenofovir and HIV protease inhibitors. *Antivir Ther* 2007;12(2):267-72.
201. Goicoechea M, Liu S, Best B, et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis* 2008;197(1):102-8.
202. Gerard L, Chazallon C, Taburet A, et al. Renal function in antiretroviral-experienced patients treated with tenofovir disoproxil fumarate associated with atazanavir/ritonavir. *Antivir Ther* 2007;12(1):31-39.
203. Cooper RD, Wiebe N, Smith N, et al. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2010 Sep 1;51(5):496-505.
204. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a

- randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jun 15;381(9883):2083-90.
205. Lisa A, Kata L, Roman G, et al. Randomized Trial of Clinical Safety of Daily Oral Tenofovir Disoproxil Fumarate Among HIV-Uninfected Men Who Have Sex With Men in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr* Volume 64, Number 1, September 1, 2013.
206. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med*. 2012 Aug 2;367(5):411-22.
207. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al; TDF2 Study Group. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med*. 2012 Aug 2;367(5):423-34.
208. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al; Partners PrEP Study Team. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med*. 2012 Aug 2;367(5):399-410.
209. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al; iPrEx Study Team. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. 2010 Dec 30;363(27):2587-99.
210. Badiou S, de Boever CM, Terrier N, et al. Is tenofovir involved in hypophosphatemia and decrease of tubular phosphate reabsorption in HIV-positive adults? *J Infect* 2006;52(5):335-8.
211. Buchacz K, Brooks J, Tong T, et al. Evaluation of hypophosphataemia in tenofovir disoproxil fumarate (TDF)-exposed and TDF-unexposed HIV-infected out-patients receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2006;7(7):451-6.
212. Madeddu G, Bonfanti P, De Socio G, et al. Tenofovir renal safety in HIV-infected patients: results from the SCOLTA Project. *Biomed Pharmacother* 2008;62(1):6-11.
213. Monteagudo-Chu, Maricelle O, Chang, Mei H, et al. Renal toxicity of long-term therapy with tenofovir in HIV-infected patients. *J Pharm Pract*. 2012 Oct;25(5):552-9.
214. Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 Sep 1;67(1):52-8.
215. Bam RA, Yant SR, Cihlar T. Tenofovir alafenamide is not a substrate for renal organic anion transporters (OATs) and does not exhibit OAT-dependent cytotoxicity. *Antivir Ther*. 2014 Apr 4.
216. Campbell TB, Smeaton LM, Kumarasamy N, et al; PEARLS study team of the ACTG. Efficacy and safety of three antiretroviral regimens for initial treatment of HIV-1: a randomized clinical trial in diverse multinational settings. *PLoS Med*. 2012;9(8):e1001290.
217. Campbell LJ, Ibrahim F, Fisher M, et al. Spectrum of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *HIV Med*. 2009 Jul;10(6):329-36.

218. De Jesus E, Young B, Morales-Ramirez JO, et al. Simplification of antiretroviral therapy to a single-tablet regimen consisting of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus unmodified antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51:163-74.
219. Guaraldi G, Roverato A, Giovanardi C, et al. Glomerular filtration rates in HIV-infected patients treated with and without tenofovir: a prospective, observational study. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63:374-9.
220. Kinai E, Hanabusa H. Progressive renal tubular dysfunction associated with long-term use of tenofovir DF. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009;25(4):387-94.
221. Martinez E, Arranz JA, Podzamczar D, et al. A simplification trial switching from nucleoside reverse transcriptase inhibitors to once-daily fixed-dose abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected patients with virological suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51:290-7.
222. Smith KY, Patel P, Fine D, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 2009; 23:1547-56.
223. Fux CA, Simcock M, Wolbers M, et al. Tenofovir use is associated with a reduction in calculated glomerular filtration rates in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther* 2007; 12:1165-73.
224. Young B, Buchacz K, Baker RK, et al. Renal function in tenofovir-exposed and tenofovir-unexposed patients receiving highly active antiretroviral therapy in the HIV Outpatient Study. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill)* 2007; 6:178-87.
225. Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipodystrophy. *AIDS* 2006; 20:2043-50.
226. Winston A, Amin J, Mallon P, et al. Minor changes in calculated creatinine clearance and anion-gap are associated with tenofovir disoproxil fumarate-containing highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2006; 7:105-11.
227. Squires K, Pozniak AL, Pierone G Jr, et al. Tenofovir disoproxil fumarate in nucleoside-resistant HIV-1 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2003; 139:313-20.
228. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS* 2002; 16:1257-63.
229. Irizarry-Alvarado J, Dwyer J, Brumble L, et al. Proximal tubular dysfunction associated with tenofovir and didanosine causing Fanconi syndrome and diabetes insipidus: a report of 3 cases. *AIDS Read* 2009;19(3):114-21.

230. Vallecillo-Sanchez G, Guelar-Grimberg A, Gonzalez-Mena A, Knobel-Freud H. Acute renal failure associated with the use of tenofovir combined with atazanavir in patients with HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26(5):316-17.
231. Rollet F, Nazal EM, Chauvelot-Moachon L, et al. Tenofovir-related Fanconi syndrome with nephrogenic diabetes insipidus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: the role of lopinavir-ritonavir-didanosine. *Clin Infect Dis* 2003;37(12):e174-6.
232. Zimmermann A, Pizzoferrato T, Bedford J, et al. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis* 2006;42(2):283-90.
233. Barreiro P, Soriano V. Suboptimal CD4 gains in HIV-infected patients receiving didanosine plus tenofovir. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(5):806-9.
234. Ray A, Olson L, Fridland A. Role of purine nucleoside phosphorylase in interactions between 2',3'-dideoxyinosine and allopurinol, ganciclovir, or tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(4):1089-95.
235. Lopez S, Negredo E, Garrabou G, et al. Longitudinal study on mitochondrial effects of didanosine-tenofovir combination. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006;22(1):33-9.
236. Barrios A, Rendon A, Negredo E, et al. Paradoxical CD4+ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. *AIDS* 2005;19(6):569-75.
237. Garcia-Benayas T, Rendon AL, Rodriguez-Novoa S, et al. Higher risk of hyperglycemia in HIV-infected patients treated with didanosine plus tenofovir. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006;22(4):333-7.
238. Pulido F, Fiorante S. Datos clínicos II. Experiencia clínica de tenofovir en combinaciones con inhibidores de proteasa. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008 Jun;26 Suppl 8:13-8.
239. Buchacz K, Young B, Baker R, et al. Renal function in patients receiving tenofovir with ritonavir/lopinavir or ritonavir/ atazanavir in the HIV Outpatient Study (HOPS) cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43(5):626-8.
241. Sophie J, Lisa H, Lucy C, Teresa H, Martin F, Clifford L, et al. Incomplete Reversibility of Estimated Glomerular Filtration Rate Decline Following Tenofovir Disoproxil Fumarate Exposure. *JID* 2014;210:363-73.
240. Wever K, Agtmael M, Carr A. Incomplete Reversibility of Tenofovir-Related Renal Toxicity in HIV-Infected Men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55:78-81.
242. Scherzera R, Estrellab M, Lia Y, Choia A, Deeksc S, Grunfelda C, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS* 2012, 26:867-875.
243. Cheng JT, Anderson HL, Jr., Markowitz GS, Appel GB, Pogue VA, D'Agati V. Hepatitis C virus-associated glomerular disease in patients with human immunodeficiency virus coinfection. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(7):1566-1574.

244. Soriano V, Poveda E, Vispo E, Barreiro P. Hepatitis B in HIV-Infected Patients. *Clin Liver Dis* 17 (2013) 489-501.
245. Petty L, Steinbeck J, Pursell K, Jensen D. Human Immunodeficiency Virus and Coinfection with Hepatitis B and C. *Infect Dis Clin N Am* 28 (2014) 477-499.
246. Bonjoch A, Echeverría P, Pérez-Alvarez N, Puig J, Estany C, Clotet B, et al. High rate of reversibility of renal damage in a cohort of HIV-infected patients receiving tenofovir-containing antiretroviral therapy. *Antiviral Res.* 2012 Oct;96(1):65-9.
247. Madruga JR, Cassetti I, Suleiman JM, et; Study 903E Team. The safety and efficacy of switching stavudine to tenofovir df in combination with lamivudine and efavirenz in hiv-1-infected patients: three-year follow-up after switching therapy. *HIV Clin Trials.* 2007 Nov-Dec;8(6):381-90.
248. Torralba M, Cobos B, Gómez S, et al. Coinfección del VHC y del VIH. Análisis de factores epidemiológicos, clínicos, inmunológicos y terapéuticos. *Rev Clin Esp* 2000; 100:61.
249. Rubio R, Berenguer J, Miró JM, Antela A, Iribarren JA, González J, et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20(6):244-303.

